

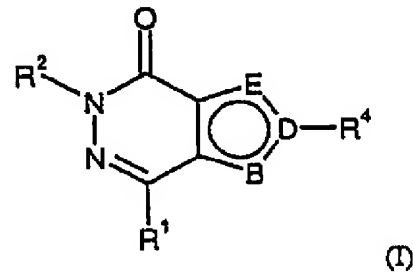
(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)	
C 0 7 D 487/04	1 4 0 1 4 1	C 0 7 D 487/04	1 4 0 1 4 1	4 C 0 5 0 4 C 0 7 1
A 6 1 K 31/5025		A 6 1 K 31/5025		4 C 0 7 2
A 6 1 P 11/00 37/06		A 6 1 P 11/00 37/06		4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 119 頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2000-524288(P2000-524288)			
(86) (22)出願日	平成10年12月 1 日(1998. 12. 1)			
(85)翻訳文提出日	平成12年 5 月29日(2000. 5. 29)			
(86)国際出願番号	P C T / S E 9 8 / 0 2 1 9 1			
(87)国際公開番号	W O 9 9 / 2 9 6 9 5			
(87)国際公開日	平成11年 6 月17日(1999. 6. 17)			
(31)優先権主張番号	9 7 0 4 5 4 2 - 1			
(32)優先日	平成 9 年12月 5 日(1997. 12. 5)			
(33)優先権主張国	スウェーデン (S E)			
(31)優先権主張番号	9 8 0 1 9 8 9 - 6			
(32)優先日	平成10年 6 月 4 日(1998. 6. 4)			
(33)優先権主張国	スウェーデン (S E)			
(71)出願人	アストラゼネカ ユーケイ リミテッド イギリス国 ロンドン ダブリュー1ワイ 6エルエヌ スタンホープ ゲート 15			
(72)発明者	バンティック, ジョン イギリス国 エルイー11 5アールエイチ レスターシャー, ラフボロー, ベイ クウェル ロード, アストラ チャーン ウッド (番地なし)			
(74)代理人	弁理士 山本 秀策			
最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 新規化合物

(57)【要約】

本発明は、一般式（I）の特定のピロロー、チエノー、フラノーおよびピラゾロー-[3, 4-d]-ピリダジノン、それらを調製するプロセス、それらを含む薬学的組成物、その薬学的組成物を調製するプロセス、ならびにそれらの使用に関する処置方法を提供する。

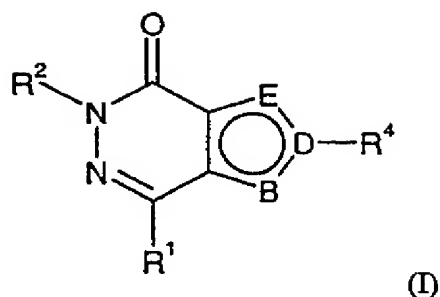
【化1】



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式

## 【化1】



の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物であって、ここで、BはCH基または窒素（N）、硫黄（S）または酸素（O）原子を表し；Dは炭素（C）または窒素（N）原子を表し；EはCR<sup>3</sup>基または窒素（N）原子を表し；Dが炭素原子である場合、Bは硫黄または酸素原子であり、EはCR<sup>3</sup>基であり、そしてDが窒素原子である場合、BはCH基であり、EはCR<sup>3</sup>基または窒素原子であり、あるいはBは窒素原子であり、EはCR<sup>3</sup>基であり；R<sup>1</sup>はNR<sup>'</sup>R<sup>'</sup>基（ここでR<sup>'</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基を表し、R<sup>'</sup>はC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基を表し、またはR<sup>'</sup>およびR<sup>'</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって3～7員飽和複素環式環を形成する）を表し、あるいはR<sup>1</sup>は、それぞれ1以上のハロゲン原子で必要に応じて置換され得るC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>－C<sub>3</sub>－アルキルオキシC<sub>1</sub>－C<sub>3</sub>－アルキル、C<sub>3</sub>－C<sub>6</sub>－シクロアルキルオキシC<sub>1</sub>－C<sub>3</sub>－アルキル、C<sub>3</sub>－C<sub>6</sub>アルケニル、フェニル、C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>－C<sub>5</sub>シクロアルキルメチルまたはC<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>シクロアルケニル基を表し；R<sup>2</sup>はメチル基、または1位以外を必要に応じてC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルコキシ基で置換されたC<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基を表し；R<sup>3</sup>は水素原子あるいはX－R<sup>5</sup>またはX－Ar<sup>1</sup>基を表し；Xは－O－、S（O）<sub>n</sub>、SO<sub>2</sub>N（R<sup>6</sup>）またはC（＝O）N（R<sup>6</sup>）を表し；nは0、1または2であり；R<sup>5</sup>は必要に応じて置換されたアルキルまたはアルケニル基を表すか、またはさらにXがSO<sub>2</sub>N（R<sup>6</sup>）またはC（＝O）N（R<sup>6</sup>）を表す場合、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それらが

結合した窒素原子と一緒に必要に応じて置換された3～7員複素環式環を形成し得； $Ar^1$ は必要に応じて置換されたフェニルまたはピリジル基を表し、 $R^6$ は水素原子、 $C_1-C_6$ アルキルを表すか、または上記で定義された $R^5$ に結合され； $R^4$ は $CHR^7Ar^2$ 基または $Ar^3$ を表し、さらにDが炭素原子を表す場合、 $R^4$ は $C(O)Ar^2$ 基または $CR^7(OH)Ar^2$ 基を表し； $Ar^2$ は必要に応じて置換され得るアリールまたはヘテロアリール基を表し； $Ar^3$ は、必要に応じて置換され得るアセナフテニル、インダニルまたはフルオレニル基を表し、そして $R^7$ は水素原子または $C_1-C_4$ アルキル基を表す、化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項2】  $R^1$ が $C_1-C_4$ アルキルアミノ基を表し、あるいは $R^1$ が、必要に応じて1～4個のハロゲン原子で置換され得る $C_3-C_5$ アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、 $C_1-C_3$ アルキルオキシ $C_1-C_3$ -アルキル、 $C_3-C_6$ -シクロアルキルオキシ $C_1-C_3$ -アルキル、 $C_3-C_6$ アルケニル、フェニル、 $C_3-C_5$ シクロアルキル、 $C_3-C_5$ シクロアルキルメチルまたは $C_3-C_5$ シクロアルケニル基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】  $R^2$ がメチル基、または必要に応じて1位以外を $C_1-C_4$ アルコキシ基で置換された $C_2-C_6$ アルキル基を表す、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】  $R^4$ が $CHR^7Ar^2$ 基、 $C(O)Ar^2$ 基または $CR^7(OH)Ar^2$ 基を表す、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】 請求項4に記載の化合物であり、 $Ar^2$ が、フェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、チエニル、ベンゾチエニル、フラニル、ベンゾフラニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリジニル、ピラゾリル、インダジル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾリル、ベンゾトリアゾリルまたはトリアゾロピリジル基を表し、これらの各々がハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、シアノ、カルボキシル、ニトロ、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、(ジ) $C_1-C_6$ アルキルアミノ、 $C_2-C_6$ アシルアミノ、 $C_1-C_6$ アルキ

ルスルホンアミド、 $\text{CONH}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$  および  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシカルボニル}$  から独立して選択される 1 個以上の置換基によって必要に応じて置換され得る、化合物。

【請求項 6】  $\text{X}$  が  $-\text{O}-$ 、 $\text{S}(\text{O})_n$  (ここで、 $n$  は 0、1 または 2 である) または  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)$  を表す、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】  $\text{R}^5$  が、 $\text{C}_2-\text{C}_6\text{アルキル}$  または  $\text{C}_2-\text{C}_6\text{アルケニル}$  基を表し、これらがアミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ヒドロキシル、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキルチオ}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキルカルボニル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシカルボニル}$ 、 $\text{C}_3-\text{C}_7\text{シクロアルキル}$ 、(ジ)  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキルアミノ}$ 、 $\text{C}_2-\text{C}_6\text{アシルアミノ}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキルスルホンアミド}$ 、テトラヒドロフランニル、ジオキソラニル、イミダゾリル、ハロ  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキルスルホンアミド}$  および テトラゾリル から独立して選択される 1 個以上の置換基によって必要に応じて置換される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】  $\text{Ar}^1$  が、フェニルまたはピリジル基を表し、これらがカルボキシル、ヒドロキシル、 $\text{C}_2-\text{C}_6\text{アシルアミノ}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキルアミド}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキルスルホンアミド}$  および (ジ)  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキルスルファモイル}$  から独立して選択される 1 個以上の置換基によって必要に応じて置換される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】 2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン、

2, 6-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン、

2, 6-ジヒドロ-7-[(3-ヒドロキシプロピル)チオ]-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン、

4-{[2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-



(1-ナフタレニルメチル) - 1-オキソ-1H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジン-7-イル] チオ} ブタン酸、

2, 6-ジヒドロ-7- [(3-ヒドロキシプロピル) スルフィニル] - 2-メチル-4-(2-メチルプロピル) - 6-(1-ナフタレニルメチル) - 1H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジン-1-オン、

2, 6-ジヒドロ-7- [(3-ヒドロキシプロピル) スルホニル] - 2-メチル-4-(2-メチルプロピル) - 6-(1-ナフタレニルメチル) - 1H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジン-1-オン、

2- [1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル) メチル] - 5-メチル-7-(2-メチルプロピル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5H) -オン、

5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2-(1-ナフタレニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5H) -オン、

3- [(3-ヒドロキシプロピル) チオ] - 5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2-(1-ナフタレニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5H) -オン、

5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2-(1-ナフタレニルカルボニル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5H) -オン、

3- [(3-ヒドロキシプロピル) スルフィニル] - 5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2-(1-ナフタレニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5H) -オン、

4- { [4, 5-ジヒドロ-5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2-(1-ナフタレニルメチル) - 4-オキソチエノ [2, 3-d] ピリダジン-3-イル] チオ} ブタン酸、

5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2-(1-ナフタレニルメチル) - 3-(2-ピリジニルチオ) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5H) -オン、

3- [(3-ヒドロキシプロピル) スルホニル] - 5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2-(1-ナフタレニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリダ

ジン-4 (5H) -オン、

2-[1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4 (5H) -オン、

5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-フェニルメチルチエノ[2, 3-d]ピリダジン-4 (5H) -オン、

3-[(3-ヒドロキシプロピル)チオ]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-フェニルメチルチエノ[2, 3-d]ピリダジン-4 (5H) -オン、

3-[(3-ヒドロキシプロピル)スルホニル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-フェニルメチルチエノ[2, 3-d]ピリダジン-4 (5H) -オン、

2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-フェニルメチル-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン、

2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-フェニルメチル-7-(2-ピリジニルチオ)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン、

2, 6-ジヒドロ-7-[(3-ヒドロキシプロピル)チオ]-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-フェニルメチル-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン、

2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)メチル-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン、

2, 6-ジヒドロ-2-メチル-6-(1-ナフタレニルメチル)-4-(1-メチルエチル)アミノ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン、

2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(4-ピリジニル)メチル-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン、

6-(2-クロロフェニル)メチル-2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン、

6-(3, 5-ジフルオロフェニル)メチル-2, 6-ジヒドロ-2-メチル

－4－（2－メチルプロピル）－1H－ピロロ [3, 4-d] ピリダジン－1－オン、

6－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）メチル－2, 6－ジヒドロ－2－メチル－4－（2－メチルプロピル）－1H－ピロロ [3, 4-d] ピリダジン－1－オン、

6－（3－クロロ－2－フルオロフェニル）メチル－2, 6－ジヒドロ－2－メチル－4－（2－メチルプロピル）－1H－ピロロ [3, 4-d] ピリダジン－1－オン、

2, 6－ジヒドロ－2－メチル－4－（2－メチルプロピル）－6－（2－キノリニルメチル）－1H－ピロロ [3, 4-d] ピリダジン－1－オン、

2, 6－ジヒドロ－2－メチル－4－（2－メチルプロピル）－6－（2－トリフルオロメチルフェニル）メチル－1H－ピロロ [3, 4-d] ピリダジン－1－オン、

2, 6－ジヒドロ－6－（2－イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル）メチル－2－メチル－4－（2－メチルプロピル）－1H－ピロロ [3, 4-d] ピリダジン－1－オン、

2, 6－ジヒドロ－N－[3－（1－1H－イミダゾリル）プロピル]－2－メチル－4－（2－メチルプロピル）－1－オキソ－6－フェニルメチル－1H－ピロロ [3, 4-d] ピリダジン－1－オン－5－カルボキシアミド、

2, 5－ジヒドロ－5－メチル－7－（2－メチルプロピル）－2－（1－ナフタレニルメチル）－4H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリダジン－4－オン、

2, 6－ジヒドロ－6－メチル－4－（2－メチルプロピル）－2－（1－ナフタレニルメチル）－7H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリダジン－7－オン、

2, 5－ジヒドロ－3－[（3－ヒドロキシプロピル）チオ]－5－メチル－7－（2－メチルプロピル）－2－（1－ナフタレニルメチル）－4H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリダジン－4－オン、

2－[1－ヒドロキシ－1－（1－ナフタレニル）メチル]－5－メチル－7－（2－メチルプロピル）フロ [2, 3-d] ピリダジン－4（5H）オン、

5－メチル－7－（2－メチルプロピル）－2－（1－ナフタレニルメチル）

フロ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) オン、

2 - [1-ヒドロキシ-1-(3-シアノフェニル)メチル] - 5-メチル-7-(2-メチルプロピル) フロ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) オン、

2 - (3-シアノフェニル)メチル-5-メチル-7-(2-メチルプロピル) フロ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) オン、

2 - (2-トリフルオロメチルフェニル)メチル-5-メチル-7-(2-メチルプロピル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オン、

2 - [(1-ヒドロキシ-1-ピリジン-3-イル)メチル] - 5-メチル-7-(2-メチルプロピル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オンヒドロクロリド、

5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2 - (3-ピリジニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オン、

2 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル-5-メチル-7-(2-メチルプロピル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オン、

2 - [(1-ヒドロキシ-1-キノリン-3-イル)メチル] - 5-メチル-7-(2-メチルプロピル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オン、

5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2 - (3-キノリニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オンヒドロクロリド、

2 - (3-クロロフェニル)メチル-3-(2-ヒドロキシエトキシ) - 7-(メトキシメチル) - 5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オン、

2 - [(3-クロロフェニル)メチル] - 7-シクロヘキシル-3-(2-ヒドロキシエトキシ) - 5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オン、

2 - [(3-クロロフェニル)メチル] - 3-(2-ヒドロキシエトキシ) - 5-メチル-7-フェニルチエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オン、

2 - [(3-クロロフェニル)メチル] - 7-シクロペンチル-3-(2-ヒ

ドロキシエトキシ) - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン、

7 - シクロプロピルメチル - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - [ (3 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン、

7 - シクロプロピルメチル - 5 - メチル - 3 - [2 - (メチルチオ) エトキシ] - 2 - [ (3 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン、

7 - シクロプロピルメチル - 3 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - メチル - 2 - [ (3 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン、

3 - シクロペンチルメトキシ - 7 - シクロプロピルメチル - 5 - メチル - 2 - [ (3 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン、

7 - シクロプロピルメチル - 5 - メチル - 3 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) - 2 - [ (3 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン、

7 - シクロプロピルメチル - 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブトキシ) - 5 - メチル - 2 - [ (3 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン、

N - {3 - [7 - シクロプロピルメチル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - [ (3 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロチエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 3 - イル] オキシプロピル} アセトアミド、

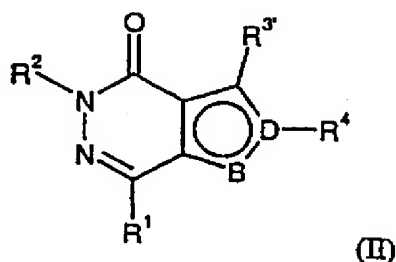
7 - シクロプロピルメチル - 3 - ( [1, 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 5 - メチル - 2 - [ (3 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン、および

7 - シクロプロピルメチル - 5 - メチル - 3 - (4 - オキソペンチル) オキシ - 2 - [ (3 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 (5 H) - オン、である、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】 請求項1で定義された式(I)の化合物を調製するプロセスであり、以下：

(a) Xが $S(O)_n$ を表し、nが1または2である場合、一般式(II)

【化2】

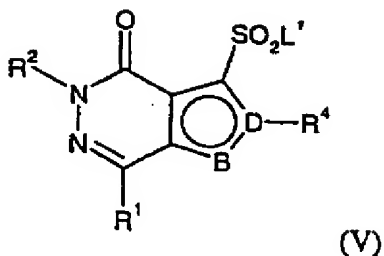


の化合物（ここで、 $R^{3'}$ は $S-R^5$ または $S-Ar^1$ を表し、B、D、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $Ar^1$ は請求項1に定義されたとおりである）を酸化する工程；または

(b) Xが $S(O)_n$ を表し、そしてnが0である場合、対応する式(I)の化合物（ここで、Eは $CR^3$ であり、 $R^3$ は水素原子である）を、一般式(III)、 $R^8-S-S-R^8$ の化合物（ここで、両方の $R^8$ は請求項1で定義された $R^5$ または $Ar^1$ を表す）、または一般式(IV)の化合物、 $L-S-R^8$ （ここで、Lは脱離基を表し、 $R^8$ は本明細書中に定義されたとおりである）と反応させる工程；または

(c) Xが $SO_2N(R^6)$ を表す場合、一般式(V)

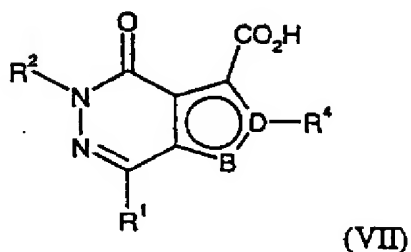
【化3】



の化合物（ここで、 $L'$  は脱離基を表し、 $B$ 、 $D$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^4$ は請求項1で定義されたとおりである）を、一般式（VI）、 $HNR^6R^8$ の化合物（ここで $R^6$ は請求項1で定義されたとおりであり、 $R^8$ は上記（b）で定義されたとおりである）と反応させる工程；または

（d） $X$ が $C(=O)N(R^6)$ を表す場合、一般式（VII）

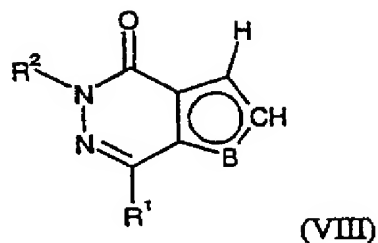
【化4】



の化合物（ここで、 $B$ 、 $D$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^4$ は請求項1で定義されたとおりである）を、上記（c）で定義された式（VI）の化合物と反応させる工程；または

（e） $D$ が炭素原子であり、 $E$ が $CR^3$ であり、 $R^3$ が水素原子であり、および $R^4$ が $CH(OH)Ar^2$ である場合、一般式（VIII）

【化5】



の化合物（ここで、 $B$ 、 $R^1$ および $R^2$ は請求項1に定義されたとおりである）を、一般式（IX）、 $Ar^2CHO$ の化合物（ここで、 $Ar^2$ は請求項1で定義されたとおりである）と反応させる工程；または

(f) Dが炭素原子であり、Eが $\text{C R}^3$ であり、 $\text{R}^3$ が水素原子であり、および $\text{R}^4$ が $\text{C H R}^7 \text{A r}^2$ である場合、対応する式(I)の化合物(ここで、 $\text{R}^4$ は $\text{C R}^7 (\text{O H}) \text{A r}^2$ である)を還元する工程;または

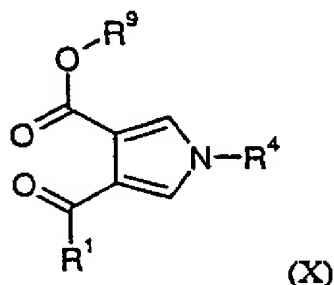
(g) Dが炭素原子であり、Eが $\text{C R}^3$ であり、 $\text{R}^3$ が水素原子であり、および $\text{R}^4$ が $\text{C} (\text{O}) \text{A r}^2$ である場合、対応する式(I)の化合物(ここで、 $\text{R}^4$ は $\text{C H} (\text{O H}) \text{A r}^2$ である)を酸化する工程;または

(h) Dが炭素原子であり、Eが $\text{C R}^3$ であり、 $\text{R}^3$ が水素原子であり、 $\text{R}^4$ が $\text{C R}^7 (\text{O H}) \text{A r}^2$ であり、および $\text{R}^7$ が $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル基である場合、対応する式(I)の化合物(ここで、 $\text{R}^4$ は $\text{C} (\text{O}) \text{A r}^2$ である)を、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル化剤と反応させる工程;または

(i) Dが炭素原子であり、Eが $\text{C R}^3$ であり、 $\text{R}^3$ が水素原子であり、および $\text{R}^4$ が $\text{A r}^3$ である場合、上記(e)で定義された式(VIII)の化合物を、1-インダノン、2-インダノン、9-フルオレンオン(floureneone)または1-アセナフテノンと反応させ、続いて、還元反応を行う工程;または

(j) Dが窒素原子であり、Bが $\text{C H}$ であり、Eが $\text{C R}^3$ であり、および $\text{R}^3$ が水素原子である場合、一般式(X)

【化6】

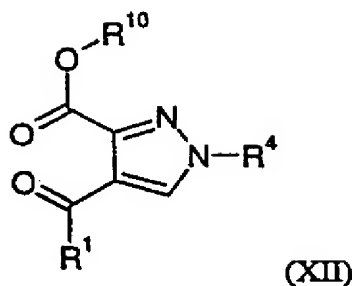


の化合物(ここで、 $\text{R}^9$ はアルキル基であり、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^4$ は請求項1で定義されたとおりである)を、一般式(XI)、 $\text{R}^2 \text{N H N H}_2$ の化合物(ここで $\text{R}^2$ は請求項1で定義したとおりである)と反応させる工程;または

(k) Dが窒素原子であり、Bが $\text{C H}$ であり、Eが窒素原子である場合、一般式(XII)



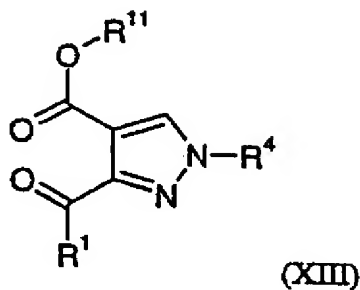
## 【化7】



の化合物（ここで、 $R^{10}$ はアルキル基であり、 $R^1$ および $R^4$ は請求項1で定義されたとおりである）を、上記（j）で定義された式（XI）の化合物と反応させる工程；または

（1）Dが窒素原子であり、Bが窒素原子であり、Eが $CR^3$ であり、および $R^3$ が水素原子である場合、一般式（XIII）

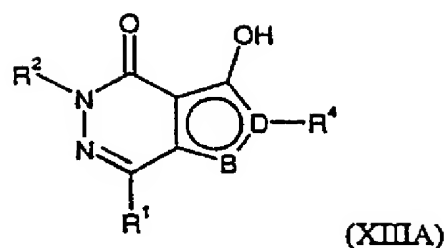
## 【化8】



の化合物（ここで、 $R^{11}$ はアルキル基であり、 $R^1$ および $R^4$ は請求項1で定義されたとおりである）を、上記（j）で定義された式（XI）の化合物と反応させる工程；または

（m）Xが $-O-$ である場合、一般式（XIIIA）

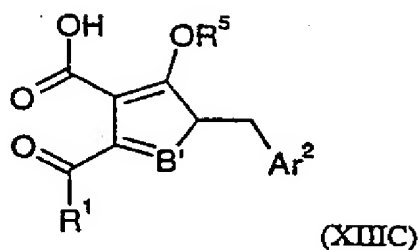
## 【化9】



の化合物（ここで、B、D、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は請求項1で定義されたとおりである）を、一般式（XIIIB）、R<sup>8</sup>-L'の化合物（ここで、L'はハロゲン原子のような脱離基を表し、R<sup>8</sup>は上記（b）で定義されたとおりである）と反応させる工程；または

（n）Dが炭素原子であり、Bが硫黄または酸素原子であり、R<sup>3</sup>が-O R<sup>5</sup>を表し、R<sup>4</sup>がCH<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup>を表す場合、一般式（XIIIC）

【化10】



の化合物（ここで、B'は硫黄または酸素原子を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>およびAr<sup>2</sup>は請求項1で定義されたとおりである）を、上記（j）で定義された式（XI）の化合物と反応させる工程；

およびこの後、必要に応じて式（I）の化合物を、さらに進んだ式（I）の化合物に変換する工程および／または式（I）の化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を形成する工程、を含む、プロセス。

【請求項11】 薬学的に受容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアに関して請求項1～9のいずれか1項に記載の式（I）の化合物、あるいはその

薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を含む薬学的組成物。

【請求項12】 請求項1～9のいずれか1項で定義された式（I）の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を薬学的に受容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアと混合する工程含む請求項11に記載の薬学的組成物を調製する、プロセス。

【請求項13】 治療に使用するための請求項1～9のいずれか1項に記載の式（I）の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項14】 治療に使用する薬物の製造における、請求項1～9のいずれか1項に記載の式（I）の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物の、使用。

【請求項15】 請求項1～9のいずれか1項に記載の式（I）の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物の治療有効量を、患者に投与する工程を含む、免疫抑制に有効な、方法。

【請求項16】 請求項1～9のいずれか1項に記載の式（I）の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物の治療有効量を、患者に投与する工程を含む、可逆性気道閉鎖疾患を患った、またはその危険のある患者における、その疾患を処置するまたはその危険を減少させる、方法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

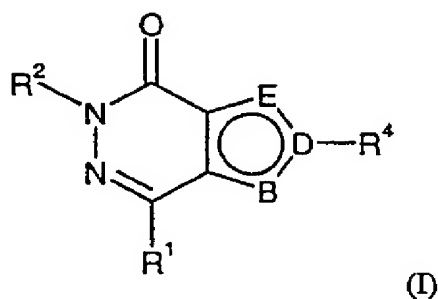
本発明は、ある特定のピロロー、チエノー、フラノーおよびピラゾロー [3, 4-d] ピリダジノン、それらを調製する工程、それらを包含する薬学的組成物、その薬学的組成物を調製する工程、およびその使用を含む処理方法に関する。

【0002】

本発明に従って、一般式 (I) の化合物

【0003】

【化11】



(ここで、BはCH基または窒素(N)、硫黄(S)または酸素(O)原子を表し；Dは炭素(C)または窒素(N)原子を表し；EはCR<sup>3</sup>基または窒素(N)原子を表し；Dが炭素原子である場合、Bは硫黄または酸素原子であり、かつEはCR<sup>3</sup>基であり、そしてDが窒素原子である場合、BはCH基であり、かつEはCR<sup>3</sup>基または窒素原子であり、あるいはBは窒素原子であり、かつEはCR<sup>3</sup>基であり；R<sup>1</sup>はNR'R''基(ここでR'は水素原子またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を表し、R''はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を表し、あるいはR'およびR''はそれらが結合する窒素原子と一緒に、3~7員飽和複素環式環を形成する)を表し、あるいはR<sup>1</sup>は、それぞれ1個以上のハロゲン原子で必要に応じて置換され得るC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルオキシC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキルオキシC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、フェニル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>シクロアルキルメチルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルケニル基を表し；R<sup>2</sup>はメチル基、または

1位以外を必要に応じて $C_1-C_6$ アルコキシ基で置換された $C_2-C_6$ アルキル基を表し； $R^3$ は水素原子あるいは $X-R^5$ または $X-Ar^1$ 基を表し； $X$ は $-O-$ 、 $S(O)_n$ 、 $SO_2N(R^6)$ または $C(=O)N(R^6)$ を表し； $n$ は0、1または2であり； $R^5$ は必要に応じて置換されたアルキルまたはアルケニル基を表すか、あるいはさらに $X$ が $SO_2N(R^6)$ または $C(=O)N(R^6)$ を表す場合、 $R^5$ および $R^6$ は、それらが結合した窒素原子と一緒に必要に応じて置換された3～7員複素環式環を形成し得； $Ar^1$ は必要に応じて置換されたフェニルまたはピリジル基を表し； $R^6$ は水素原子、 $C_1-C_6$ アルキルを表し、または上記で定義された $R^5$ に結合され； $R^4$ は $CHR^7Ar^2$ 基または $Ar^3$ を表し、さらに $D$ が炭素原子を表す場合、 $R^4$ は $C(O)Ar^2$ 基または $CR^7(OH)Ar^2$ 基を表し； $Ar^2$ は必要に応じて置換され得るアリールまたはヘテロアリール基を表し； $Ar^3$ は、それぞれが必要に応じて置換され得るアセナフテニル、インダニルまたはフルオレニル基を表し；そして $R^7$ は水素原子または $C_1-C_4$ アルキル基を表す）あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を提供する。

#### 【0004】

本明細書中、他の記載がなければ、アルキルまたはアルケニル置換基またはアルコキシ、アルコキシカルボニル、(ジ)アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホンアミド、アルキルアミドまたは(ジ)アルキルスルファモイル置換基中のアルキル部分は、直鎖または分岐鎖であり得る。さらに、ジアルキルアミノまたはジアルキルスルファモイル置換基中のアルキル部分は、同一または異なり得る。

#### 【0005】

$R^1$ は $NR'R''$ 基（ここで $R'$ は水素原子または $C_1-C_6$ アルキル、好ましくは $C_1-C_4$ アルキルを表し、 $R''$ 基は $C_1-C_6$ アルキル、好ましくは $C_1-C_4$ アルキルを表すか、 $R'$ および $R''$ はそれらが結合している窒素原子と一緒に必要に応じて3～7員の飽和複素環式環を形成する）を表し、あるいは $R^1$ は $C_1-C_6$ 、好ましくは $C_3-C_5$ アルキル基（例えば、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチル）、 $C_1-C_6$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ

、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペントキシまたはヘキソキシ)、 $C_1-C_3$ -アルキルオキシ $C_1-C_3$ -アルキル (例えば、 $-CH_2-O-CH_3$ )、 $C_3-C_6$ -シクロアルキルオキシ $C_1-C_3$ -アルキル (例えば、 $-CH_2-O$ -シクロプロピル、 $-CH_2-O$ -シクロブチルまたは $-CH_2-O$ -シクロペンチル)、 $C_3-C_6$ アルケニル基 (例えば、プロペニルまたはブテニル)、フェニル基、 $C_3-C_7$ 、好ましくは $C_3-C_5$ シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチル)、 $C_3-C_5$ シクロアルキルメチル基 (例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチルまたはシクロペンチルメチル) または $C_3-C_7$ 、好ましくは $C_3-C_5$ シクロアルケニル基 (例えば、1個以上、好ましくは1~4個 (例えば1または2個) のハロゲン原子 (例えば、フッ素または塩素) によって、それぞれが必要に応じて置換され得るシクロプロペニル、シクロブテニルまたはシクロペンテニル) を表す。 $R^1$ 基は二重結合を含むが、 $R^1$ 基の第1炭素原子はオレフィンの一部であり得ない。

#### 【0006】

$R^2$ はメチル基、または1位以外を必要に応じて $C_1-C_6$ 、好ましくは、 $C_1-C_4$ アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシまたイソブトキシ) によって置換された $C_2-C_6$ 、好ましくは、 $C_2-C_4$ アルキル基を表す。従って、アルコキシ置換基が存在する場合、これは環窒素原子に直接結合している炭素原子以外の炭素原子と結合する。

#### 【0007】

$R^3$ は水素原子または $X-R^5$ または $X-Ar^1$ 基を表す。

#### 【0008】

$X$ は $-O-$ 、 $S(O)_n$  (ここで、 $n$ は0、1または2である)、 $SO_2N(R^6)$  または $C(=O)NR^6$ 基を表す。好ましくは、 $X$ は $-O-$ 、 $S(O)_n$ 基 (ここで、 $n$ は0、1または2である) または $C(=O)NR^6$ 基を表す。

#### 【0009】

$R^5$ 基は必要に応じて置換されたアルキルまたはアルケニル基を表し、あるいはさらに $X$ が $SO_2N(R^6)$ または $C(=O)N(R^6)$ を表す場合、 $R^5$ および $R^6$ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された3

～7員複素環式環を形成し得る。 $R^5$ が必要に応じて置換されたアルキル基を表す場合、このアルキル基は好ましくは2～10個、特に2～6個の炭素原子を有し、 $R^5$ が必要に応じて置換されたアルケニル基を表す場合、このアルケニル基は好ましくは3～10個、特に3～6個の炭素原子を有する。 $R^5$ 基はエナミンまたはエノールエーテルを形成し得ない。アルキルまたはアルケニル基あるいは複素環式環は、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1-C_6$ アルコキシ（好ましくは、 $C_1-C_4$ アルコキシ）、 $C_1-C_6$ アルキルチオ（好ましくは、 $C_1-C_4$ アルキルチオ）、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル（好ましくは、 $C_1-C_4$ アルキルカルボニル）、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル（好ましくは、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル）、 $C_3-C_7$ シクロアルキル（好ましくは、 $C_5-C_6$ シクロアルキル）、（ジ） $C_1-C_6$ アルキルアミノ（好ましくは、（ジ）メチルアミノまたは（ジ）エチルアミノ）、 $C_2-C_6$ アシルアミノ（好ましくは、 $C_2-C_4$ アシルアミノ）、 $C_1-C_6$ アルキルスルホンアミド（好ましくは、 $C_1-C_4$ アルキルスルホンアミド）、テトラヒドロフラニル、ジオキソラニル、イミダゾリル、ハロ $C_1-C_6$ アルキルスルホンアミドおよびテトラゾリルから独立して選択される、好ましくは1個以上（例えば、1、2、3または4個）の置換基によって置換され得る。特に好ましい置換基は、ヒドロキシル、カルボキシル、メトキシ、メチルチオ、メチルカルボニル、シクロペンチル、 $-NHC(O)CH_3$ 、テトラヒドロフラニル、ジオキソラニルおよびイミダゾリル基である。

#### 【0010】

$Ar^1$ は必要に応じて置換されたフェニルまたはピリジル基を表す。このフェニルまたはピリジル基は、カルボキシル、ヒドロキシル、 $C_2-C_6$ 、好ましくは $C_2-C_4$ アシルアミノ、 $C_1-C_6$ 、好ましくは $C_1-C_4$ アルキルアミド、 $C_1-C_6$ 、好ましくは $C_1-C_4$ アルキルスルホンアミドおよび（ジ） $C_1-C_6$ 、好ましくは、 $C_1-C_4$ アルキルスルファモイルから独立して選択される、好ましくは1個以上（例えば、1～4個）の置換基によって置換され得る。 $Ar^1$ 基は好ましくはピリジル、特に2-ピリジル基である。

#### 【0011】

$R^4$ は $CHR^7Ar^2$ または $Ar^3$ を表し、さらにDが炭素原子を表す場合、 $R^4$ は $C(O)Ar^2$ または $CR^7(OH)Ar^2$ 基を表す。 $R^4$ は好ましくは $CHR^7Ar^2$ 、 $C(O)Ar^2$ または $CR^7(OH)Ar^2$ 基を表す。

#### 【0012】

$R^7$ は $C_1-C_4$ アルキル基（例えば、メチルまたはエチル）、または最も好ましくは水素原子を表す。

#### 【0013】

$Ar^2$ は必要に応じて置換され得るアリールまたはヘテロアリール基を表す。適切なアリールおよびヘテロアリール基の例には、フェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、シンノリニル（*cinnolinyl*）、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、チエニル、ベンゾチエニル、フラニル、ベンゾフラニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリジニル、ピラゾリル、インダジル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジル、チアゾリル、ベンゾトリアゾリルおよびトリアゾロピリジルが挙げられる。

#### 【0014】

$Ar^2$ 基は、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素）、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、シアノ、カルボキシル、ニトロ、 $C_1-C_6$ 、好ましくは $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_6$ 、好ましくは $C_1-C_4$ アルコキシ、（ジ） $C_1-C_6$ 、好ましくは $C_1-C_4$ アルキルアミノ、 $C_2-C_6$ 、好ましくは $C_2-C_4$ アシルアミノ、 $C_1-C_6$ 、好ましくは $C_1-C_4$ アルキルスルホンアミド、 $CONH-$ （ $C_1-C_6$ 、好ましくは $C_1-C_4$ アルキル）および $C_1-C_6$ 、好ましくは $C_1-C_4$ アルコキシカルボニルから独立して選択される1個以上、好ましくは1～4個、特に1～3個の置換基で必要に応じて置換され得る。

#### 【0015】

好ましくは、 $Ar^2$ は、フェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニルまたはイミダゾピリジル基であり、これらはハロゲン、シアノ、トリフルオロメチルおよび $C_1-C_6$ アルコキシ（特に、メトキシ）から独立して選択される1～3個の置換基で必要に応じて置換され得る。



## 【0016】

$A r^3$ は、アセナフテニル、インダニルまたはフルオレニル基を表し、これらは1個以上（例えば、1～4個）の置換基によって必要に応じて置換され得る。任意の置換基は $A r^2$ の置換基と同一であり得る。

## 【0017】

本発明の好ましい化合物は、以下：

2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン、

2, 6-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン、

2, 6-ジヒドロ-7-[(3-ヒドロキシプロピル)チオ]-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン、

4-{[2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1-オキソ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-7-イル]チオ}ブタン酸、

2, 6-ジヒドロ-7-[(3-ヒドロキシプロピル)スルフィニル]-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン、

2, 6-ジヒドロ-7-[(3-ヒドロキシプロピル)スルホニル]-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン、

2-[1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン、

5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン、

3-[(3-ヒドロキシプロピル)チオ]-5-メチル-7-(2-メチルプ

ロピル) - 2 - (1-ナフタレニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) - オン、

5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2 - (1-ナフタレニルカルボニル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) - オン、

3-[ (3-ヒドロキシプロピル) スルフィニル] - 5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2 - (1-ナフタレニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) - オン、

4- { [4, 5-ジヒドロ-5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2 - (1-ナフタレニルメチル) - 4-オキソチエノ [2, 3-d] ピリダジン-3-イル] チオ} ブタン酸、

5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2 - (1-ナフタレニルメチル) - 3 - (2-ピリジニルチオ) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) - オン、

3-[ (3-ヒドロキシプロピル) スルホニル] - 5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2 - (1-ナフタレニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) - オン、

2-[1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル] - 5-メチル-7-(2-メチルプロピル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) - オン、

5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2-フェニルメチルチエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) - オン、

3-[ (3-ヒドロキシプロピル) チオ] - 5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2-フェニルメチルチエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) - オン、

3-[ (3-ヒドロキシプロピル) スルホニル] - 5-メチル-7-(2-メチルプロピル) - 2-フェニルメチルチエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) - オン、

2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル) - 6-フェニルメチル-1 H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジン-1-オン、

2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル) - 6-フェニル

メチル-7-(2-ピリジニルチオ)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン、

2,6-ジヒドロ-7-[(3-ヒドロキシプロピル)チオ]-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-フェニルメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン、

2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)メチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン、

2,6-ジヒドロ-2-メチル-6-(1-ナフタレニルメチル)-4-(1-メチルエチル)アミノ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン、

2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(4-ピリジニル)メチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン、

6-(2-クロロフェニル)メチル-2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン、

6-(3,5-ジフルオロフェニル)メチル-2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン、

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル-2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン、

6-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル-2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン、

2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(2-キノリニルメチル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン、

2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(2-トリフルオロメチルフェニル)メチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン、

2,6-ジヒドロ-6-(2-イミダゾ[1,2-a]ピリジニル)メチル-

2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン、

2,6-ジヒドロ-N-[3-(1-1H-イミダゾリル)プロピル]-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1-オキソ-6-フェニルメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン-5-カルボキシアミド、

2,5-ジヒドロ-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリダジン-4-オン、

2,6-ジヒドロ-6-メチル-4-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)-7H-ピラゾロ[3,4-d]ピリダジン-7-オン、

2,5-ジヒドロ-3-[(3-ヒドロキシプロピル)チオ]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリダジン-4-オン、

2-[1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)フロ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)オン、

5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)フロ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン、

2-[1-ヒドロキシ-1-(3-シアノフェニル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)フロ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン、

2-(3-シアノフェニル)メチル-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)フロ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン、

2-(2-トリフルオロメチルフェニル)メチル-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン、

2-[(1-ヒドロキシ-1-ピリジン-3-イル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オンヒドロクロリド、

5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(3-ピリジニルメチル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン、

2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル-5-メチル-7-(2-

メチルプロピル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オン、

2 - [ (1-ヒドロキシ-1-キノリン-3-イル) メチル] -5-メチル-7- (2-メチルプロピル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オン、

5-メチル-7- (2-メチルプロピル) -2- (3-キノリニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オンヒドロクロリド、

2- (3-クロロフェニル) メチル-3- (2-ヒドロキシエトキシ) -7- (メトキシメチル) -5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オン、

2- [ (3-クロロフェニル) メチル] -7-シクロヘキシル-3- (2-ヒドロキシエトキシ) -5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オン、

2- [ (3-クロロフェニル) メチル] -3- (2-ヒドロキシエトキシ) -5-メチル-7-フェニルチエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オン、

2- [ (3-クロロフェニル) メチル] -7-シクロペンチル-3- (2-ヒドロキシエトキシ) -5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オン、

7-シクロプロピルメチル-3-メトキシ-5-メチル-2- [ (3-トリフルオロメチルフェニル) メチル] チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オン、

7-シクロプロピルメチル-5-メチル-3- [2- (メチルチオ) エトキシ] -2- [ (3-トリフルオロメチルフェニル) メチル] チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オン、

7-シクロプロピルメチル-3- (2-メトキシエトキシ) -5-メチル-2- [ (3-トリフルオロメチルフェニル) メチル] チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5 H) -オン、

3-シクロペンチルメトキシ-7-シクロプロピルメチル-5-メチル-2- [ (3-トリフルオロメチルフェニル) メチル] チエノ [2, 3-d] ピリダジ

ン-4 (5H) -オン、

7-シクロプロピルメチル-5-メチル-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-2-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン、

7-シクロプロピルメチル-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-メチル-2-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン、

N-{3-[7-シクロプロピルメチル-5-メチル-4-オキソ-2-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリダジン-3-イル]オキシプロピル}アセトアミド、

7-シクロプロピルメチル-3-([1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-5-メチル-2-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン、および

7-シクロプロピルメチル-5-メチル-3-(4-オキソペンチル)オキシ-2-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン、を包含する。

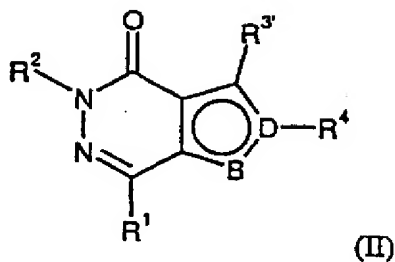
#### 【0018】

本発明はさらに、上記で示したような式(I)の化合物を調製するための工程を提供し、これは、

(a) XがS(O)<sub>n</sub>を表し、nが1または2である場合、一般式(II)

#### 【0019】

【化12】



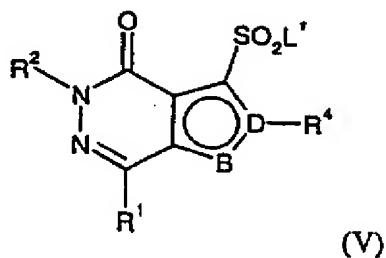
の化合物（ここで、 $R^{3'}$  は  $S-R^5$  または  $S-Ar^1$  を表し、 $B$ 、 $D$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $Ar^1$  は本明細書中以前に定義されたとおりである）を、適量の適切な酸化剤（例えば、3-クロロペルオキシ安息香酸またはカリウムペルオキシモノスルフェート（商標「OXONE」として市販されている））および適切な有機溶媒（例えば、ジクロロメタン）の存在中で、当業者に周知の条件下で、酸化する工程；または

（b） $X$  が  $S(O)_n$  を表し、 $n$  が 0 である場合、対応する式（I）の化合物（ここで、 $E$  は  $CR^3$  であり、 $R^3$  は水素原子である）を、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）の存在下、 $-78^\circ\text{C}$ ～周囲温度（ $20^\circ\text{C}$ ）で、一般式（III）、 $R^8-S-S-R^8$  の化合物（ここで、両方の基  $R^8$  は前記に定義された  $R^5$  または  $Ar^1$  を表す）、または一般式（IV）、 $L-S-R^8$  の化合物（ここで、 $L$  は脱離基（例えばアリールスルフィネート基）を表し、 $R^8$  は上記に定義されたとおりである）と反応させる工程；または

（c） $X$  が  $SO_2N(R^6)$  を表す場合、一般式（V）

【0020】

【化13】

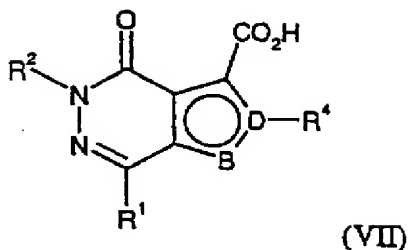


の化合物（ここで、 $L'$  はハロゲン原子（例えば、塩素）のような脱離基を表し、 $B$ 、 $D$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は上記で定義されたとおりである）を、例えば炭酸水素ナトリウム水溶液中で、一般式（VI）、 $HN(R^6)R^8$  の化合物（ここで  $R^6$  および  $R^8$  は本明細書中以前に定義されたとおりである）と反応させる工程；または

（d） $X$  が  $C(=O)N(R^6)$  を表す場合、一般式（VII）

【0021】

【化14】

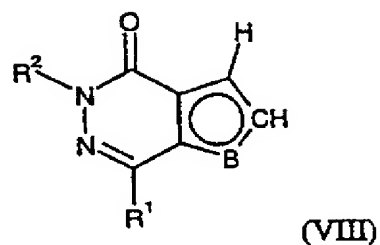


の化合物（ここで、B、D、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は本明細書中以前に定義されたとおりである）を、ジメチルホルムアミドのような溶媒の存在下での、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミドおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾールハイドレートが存在下、上記で定義した式（VI）の化合物と反応させる工程；または

（e）Dが炭素原子であり、EがCR<sup>3</sup>であり、R<sup>3</sup>が水素原子であり、およびR<sup>4</sup>がCH（OH）Ar<sup>2</sup>である場合、一般式（VII）

【0022】

【化15】



の化合物（ここで、B、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は本明細書中以前に定義されたとおりである）を、リチウムジイソプロピルアミドの存在下、-78℃～周囲温度（20℃）で、一般式（IX）、Ar<sup>2</sup>CHOの化合物（ここで、Ar<sup>2</sup>は本明細書中以前に定義されたとおりである）と反応させる工程；または



(f) Dが炭素原子であり、Eが $\text{C R}^3$ であり、 $\text{R}^3$ が水素原子であり、および $\text{R}^4$ が $\text{C H R}^7 \text{A r}^2$ である場合、対応する式(I)の化合物(ここで、 $\text{R}^4$ は $\text{C R}^7 (\text{O H}) \text{A r}^2$ (例えば上記(e)で調製される)である)を、トリエチルシランおよびトリフルオロ酢酸の存在下、還元する工程;または

(g) Dが炭素原子であり、Eが $\text{C R}^3$ であり、 $\text{R}^3$ が水素原子であり、および $\text{R}^4$ が $\text{C} (\text{O}) \text{A r}^2$ である場合、対応する式(I)の化合物(ここで、 $\text{R}^4$ は $\text{C H} (\text{O H}) \text{A r}^2$ (例えば、過マンガン酸カリウムの存在下、上記(e)で調製される)を、酸化する工程;または

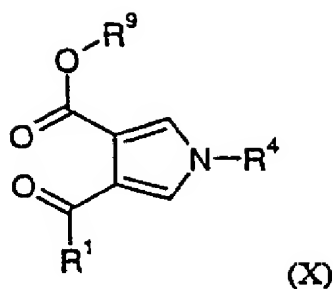
(h) Dが炭素原子であり、Eが $\text{C R}^3$ であり、 $\text{R}^3$ が水素原子であり、 $\text{R}^4$ が $\text{C R}^7 (\text{O H}) \text{A r}^2$ であり、および $\text{R}^7$ が $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル基である場合、対応する式(I)の化合物(ここで $\text{R}^4$ は上記(g)で調製される $\text{C} (\text{O}) \text{A r}^2$ である)を、例えばテトラヒドロフランのような溶媒の存在下、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル化試薬(例えば、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルマグネシウムハライドのようなGrignard試薬)と反応させる工程;または

(i) Dが炭素原子であり、Eが $\text{C R}^3$ であり、 $\text{R}^3$ が水素原子であり、および $\text{R}^4$ が $\text{A r}^3$ の場合、本明細書中以前に定義された式(VIII)の化合物を、リチウムジイソプロピルアミドおよび必要に応じてセリウム(III)クロリドの存在下、 $-78^\circ\text{C} \sim$ 周囲温度( $20^\circ\text{C}$ )で、1-インダノン、2-インダノン、9-フルオレンオンまたは1-アセナフテノンと反応させ、続いて、例えばトリエチルシランおよびトリフルオロ酢酸の存在下で還元反応を行う工程;または

(j) Dが窒素原子であり、Bが $\text{C H}$ であり、Eが $\text{C R}^3$ であり、および $\text{R}^3$ が水素原子である場合、一般式(X)

【0023】

【化16】

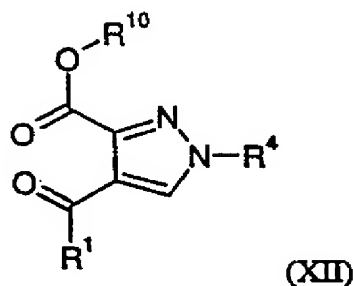


の化合物（ここで、 $R^9$ はアルキル基（例えばメチルのような $C_1-C_6$ アルキル）であり、 $R^1$ および $R^4$ は前記に定義されたとおりである）を、エタノールのような溶媒の存在下、還流条件下で、一般式（X I）、 $R^2NHNH_2$ の化合物（ここで $R^2$ は前記に定義したとおりである）と反応させる工程；または

（k）Dが窒素原子であり、BがCHであり、Eが窒素原子である場合、一般式（X I I）

【0024】

【化17】

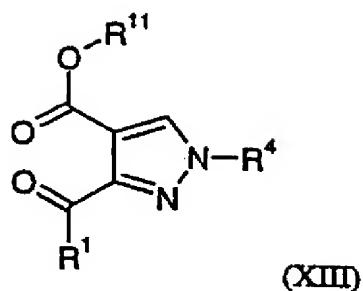


の化合物（ここで、 $R^{10}$ はアルキル基（例えば、メチルのような $C_1-C_6$ アルキル）であり、 $R^1$ および $R^4$ は前記で定義されたとおりである）を、エタノールのような溶媒の存在下、還流条件下で、前記に定義された式（X I）の化合物と反応させる工程；または

（l）Dが窒素原子であり、Bが窒素原子であり、Eが $CR^3$ であり、および $R^3$ が水素原子である場合、一般式（X I I I）

【0025】

【化18】

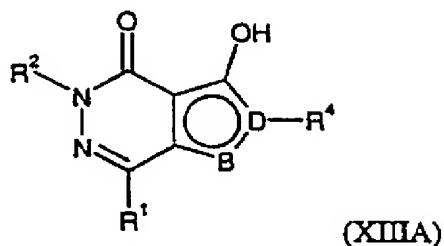


の化合物（ここで、 $R^{11}$ はアルキル基（例えば、メチルのような $C_1-C_6$ アルキル）であり、 $R^1$ および $R^4$ は前記に定義されたとおりである）を、エタノールのような溶媒の存在下、還流条件下で、前記に定義された式（XI）の化合物と反応させる工程；または

（m）Xが $-O-$ である場合、一般式（XIIIA）

【0026】

【化19】

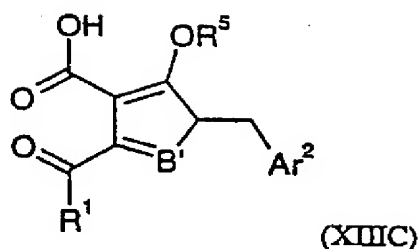


の化合物（ここで、B、D、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^4$ は本明細書中以前に定義されたとおりである）を、一般式（XIIIB）、 $R^5-L''$ の化合物（ここで、 $L''$ はハロゲン原子のような脱離基を表し、 $R^5$ は上記に定義されたとおりである）と反応させる工程；および

（n）Dが炭素原子であり、Bが硫黄または酸素原子であり、 $R^3$ が $-OR^5$ を表し、 $R^4$ が $CH_2Ar^2$ を表す場合、一般式（XIIIC）

【0027】

【化20】



の化合物（ここで、B' は硫黄または酸素原子を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>およびAr<sup>2</sup>は本明細書中以前に定義されたとおりである）を、エタノールのような溶媒の存在下、還流条件下で、前記に定義された式（XI）の化合物と反応させる工程；および

この後、必要に応じて式（I）の化合物を、さらに進んだ式（I）の化合物に変換する工程および／または式（I）の化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を形成する工程、を含む。

【0028】

式（V）の化合物は、EがCR<sup>3</sup>でありR<sup>3</sup>が水素原子である式（I）の化合物を、二酸化硫黄およびリチウムジイソプロピルアミドとともに、−78℃で反応させ、その後、溶媒中（例えば、水／塩酸／ジクロロメタンのような二相溶媒系）でN-クロロスクシンイミドと反応させることにより、都合よく調製され得る。

【0029】

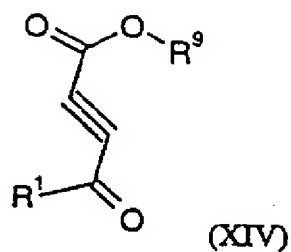
式（VII）の化合物は、EがCR<sup>3</sup>でありR<sup>3</sup>が水素原子である式（I）の化合物を、リチウムジイソプロピルアミドの存在下で、二酸化炭素と反応させることにより、容易に調製され得る。

【0030】

式（X）の化合物は、R<sup>1</sup>およびR<sup>9</sup>が上記のように定義される一般式、

【0031】

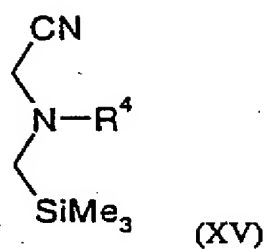
【化21】



の化合物を、 $\text{R}^4$ が本明細書において上記の定義どおりである、一般式、

【0032】

【化22】



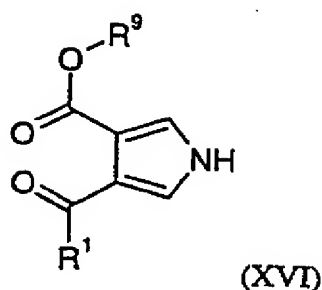
の化合物と、フッ化銀およびアセトニトリルのような適切な溶媒の存在下で反応させることにより都合よく調製され得る。

【0033】

あるいは、 $\text{R}^4$ が $\text{CH}_2\text{Ar}^2$ である式(X)の化合物は、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^9$ が上記に定義される一般式、

【0034】

【化23】



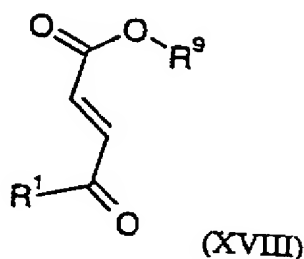
の化合物を、式 (X V I I) の化合物である、 $L'''$  がハロゲンのような脱離基であり、 $Ar^2$  が上記に定義される、 $Ar^2CH_2L'''$  と反応させることにより調製され得る。この反応は、適切な溶媒（例えば、水素化ナトリウム／ジメチルホルムアミド (NaH/DMF)、必要に応じてヨウ化カリウム (KI) の存在下) 中の塩基の存在下で、行われ得る。

【0035】

式 (X V I) の化合物は、 $R^1$  および  $R^9$  が上記のように定義される一般式、

【0036】

【化24】



の化合物を、トシルメチルイソシアニドと反応させることにより調製され得る。この反応は、エーテル／ジメチルスルホキシドのような溶媒混合物中の水素化ナトリウムのような塩基の存在下で、適切に行われる。

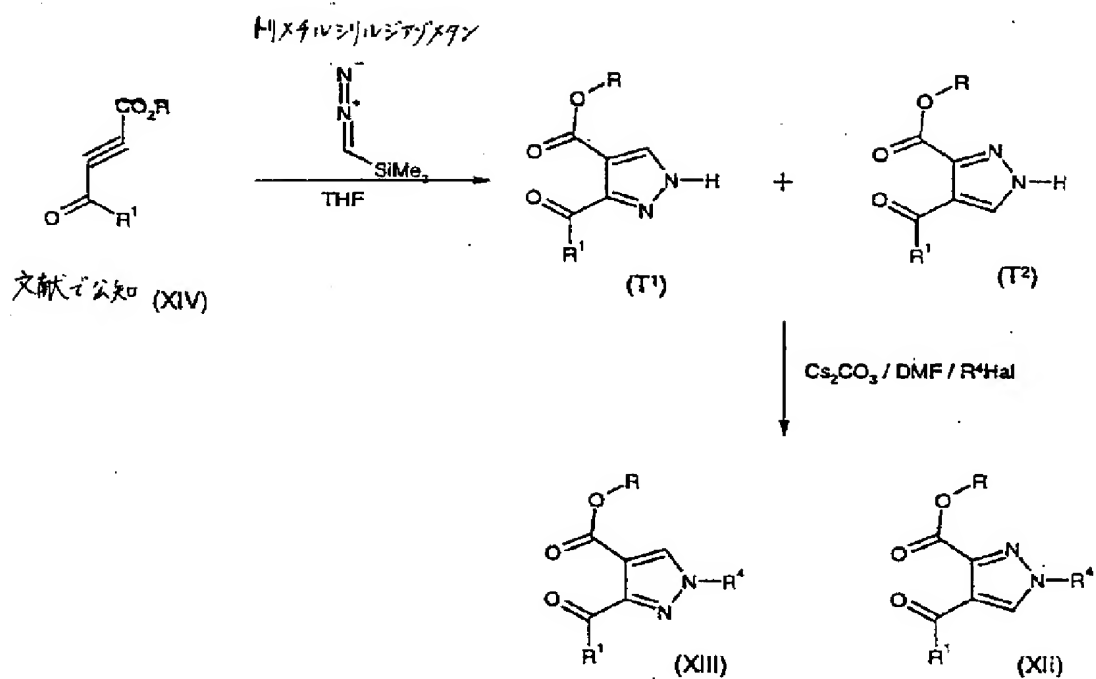
【0037】

式 (X I I) および (X I I I) の化合物の調製は、以下の反応スキーム（ここで、 $R \equiv R^{10} \equiv R^{11}$  であり、THFがテトラヒドロフランを示し、DMFがジ

メチルホルムアミドを示し、H a l がハロゲン原子を示し、Tが中間体を示す)  
 によって記載される：

【0038】

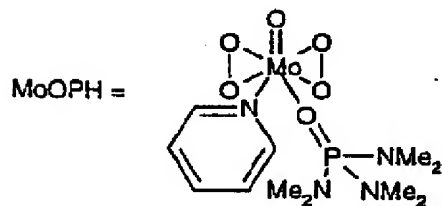
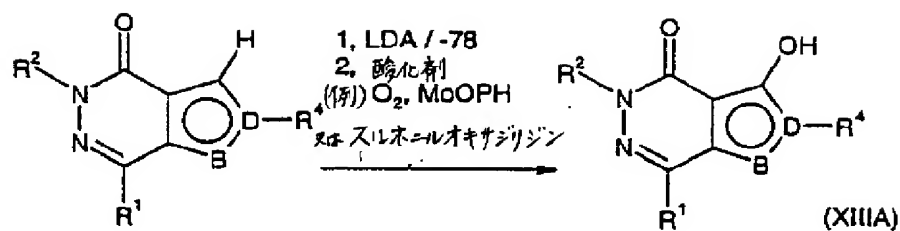
【化25】



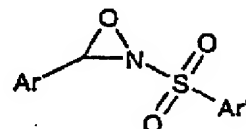
式 (X I I I A) の化合物は、以下の反応スキームに従って調製され得る：

【0039】

【化26】



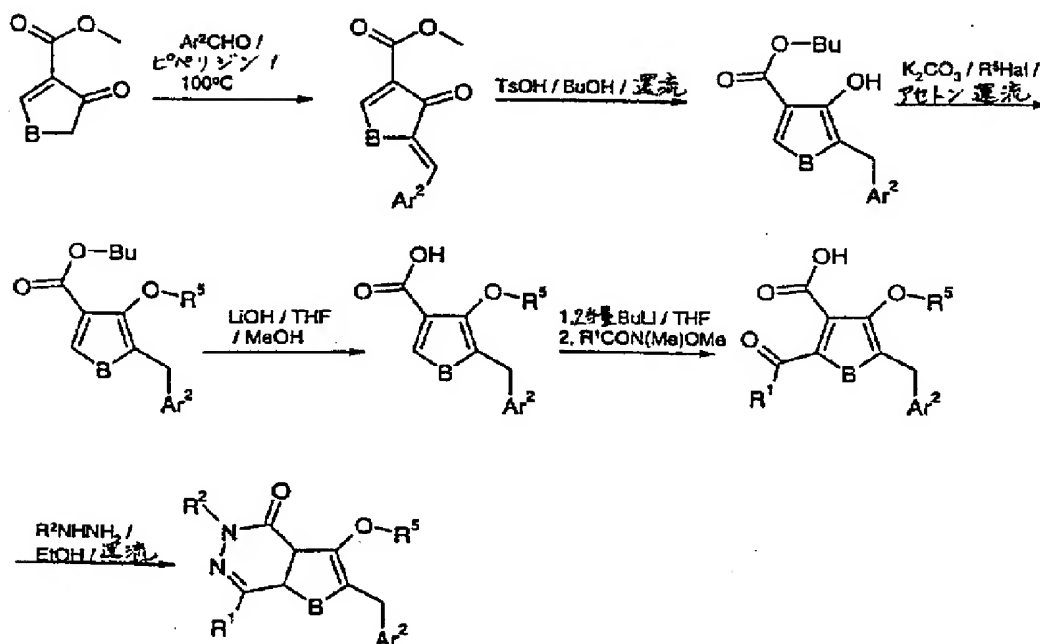
スルホニルオキサジリジン:



式 (XIIIC) の化合物は、以下の反応スキームに従って調製され得る：

【0040】

【化27】



式 (III)、(IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(XI)、(XIIIB)、(XIV)、(XV) および (XVIII) の化合物は、市販されているか、または文献において公知であるか、または公知の技術を使用して容



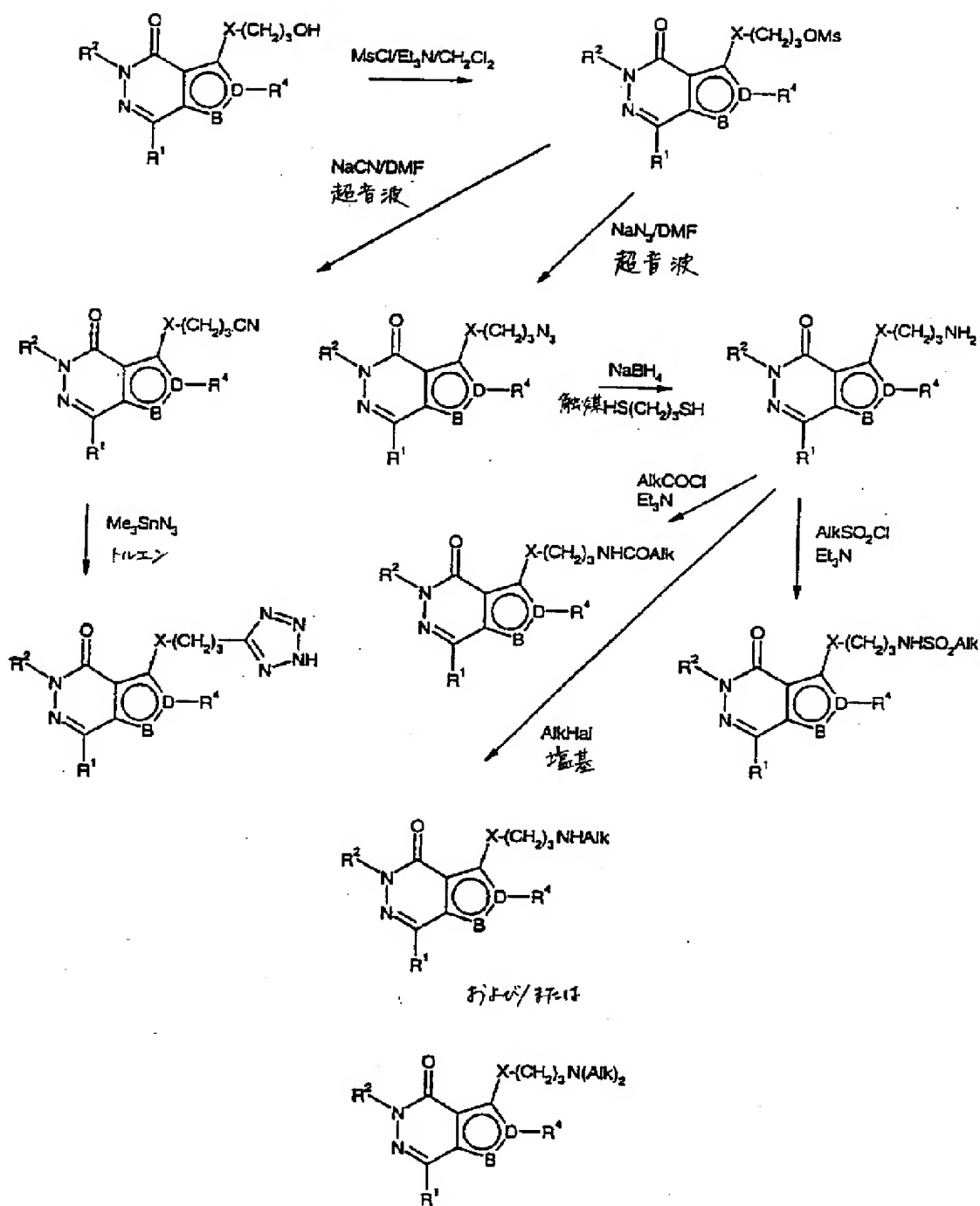
易に調製され得るかのいずれかである。

【0041】

式(I)の化合物は、標準的な手順を使用して、さらに式(I)の化合物に転換され得る。例えば、 $R^5$ がヒドロキシ置換アルキル基(例えば、 $-(CH_2)_3OH$ )を示す式(I)の化合物を、トリエチルアミンとジクロロメタンの存在下でメタンスルホニルクロライド( $MsCl$ )と反応させ、その後、ジメチルホルムアミドの存在下でシアン化ナトリウムと反応させることにより、 $R^5$ がシアノ置換アルキル基(例えば、 $-(CH_2)_3CN$ )を示す式(I)の化合物に変換され得る。得られた式(I)の化合物は、次に、還流条件下のトルエン中でトリメチル錫アジド( $Me_3SnN_3$ )との反応により、 $R^5$ がテトラゾリル置換アルキル基を示す式(I)の化合物にさらに転換され得る。これらおよび他の転換は、「Alk」が「アルキル」を示し、そして「Hal」が「ハロゲン」を示す以下の反応スキームにおける例示によって示される：

【0042】

【化28】



本発明の過程において、中間化合物中の水酸基またはアミノ基のような特定の官能基が、保護基によって保護される必要があり得ることが、当業者によって理解される。従って、式(I)の化合物の調製における最終段階は、1つ以上の保護基の除去を含み得る。

## 【0043】

官能基の保護および脱保護は、「Protective Groups in Organic Chemistry」J. W. F. McOmie編、Plenum Press (1973) および「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版、T. W. Greene およびP. G. M. Wuts、Wiley-Interscience (1991) に記載される。

## 【0044】

上記の式(I)の化合物は、薬学的に受容可能な塩またはその溶媒化合物に、好ましくは、酸添加塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩）、あるいはナトリウム塩またはカリウム塩のようなアルカリ金属塩に変換され得る。

## 【0045】

式(I)の特定の化合物は、立体異性体の形態において存在し得る。本発明は、式(I)の化合物の幾何学的および光学異性体ならびにラセミ化合物を含むその混合物のすべてを包含することが理解される。互変異性体およびその混合物はまた、本発明の局面を形成する。

## 【0046】

本発明の化合物は有用である。なぜなら、これらはヒトおよび非ヒト動物において薬理的活性を有するからである。従って、これらは、自己免疫疾患、炎症疾患、増殖疾患および過剰増殖疾患、ならびに移殖器官または組織の拒絶を含む免疫媒介性疾患、ならびに後天性免疫不全症候群(AIDS)の(予防)処置における使用のための薬物として示される。この状態の例としては：

(1) (気道)喘息、例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃喘息、特に慢性または難治性喘息（例えば、後期喘息および気道過剰応答）のような喘息を含む可逆性閉塞性気道疾患；気管支炎；急性鼻炎、アレルギー性鼻炎、萎縮性鼻炎および乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、鼻炎化膿、乾燥性鼻炎および薬物性鼻炎を含む慢性鼻炎；クループ性鼻炎、線維性鼻炎および

偽膜性鼻炎および腺病 (s c r o f o u l o u s) 鼻炎を包含する膜性鼻炎；神経性鼻炎（枯草熱）および血管運動神経性鼻炎を含む季節性鼻炎；サルコイドーシス、農夫肺および関連する疾患、肺線維症および特発性間質性肺炎；

(2) (骨および関節) 慢性関節リウマチ、セロネガティブ脊椎関節症（強直性脊椎炎、乾癬性関節炎およびライター病を含む）、ベーチェット病 (B e h c e t' s d i s e a s e)、シェーグレン症候群および全身性硬化症；

(3) (皮膚) 乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎および他の浮腫性皮膚炎、脂漏症皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、じんま疹、血管中胚葉、脈管炎、紅斑、皮膚性好酸球増加、ブドウ膜炎、円形脱毛、アレルギー性結膜炎および春季結膜炎；

(4) (胃腸管) セリアック病 (C o e l i a c d i s e a s e)、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、腸から離れて影響する食物関連アレルギー（例えば、片頭痛、鼻炎および湿疹）；

(5) (他の組織および全身性疾患) 多発性硬化症、動脈硬化症、後天性免疫不全症候群 (A I D S)、エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球増加症筋膜炎、過剰 I g E 症候群、らい腫らい、セザリー症候群および特発性血小板減少性紫斑病；

(6) (同種移植片拒絶) 例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜移植の後の急性および慢性疾患；ならびに慢性対宿主性移植片疾患。

#### 【0047】

本発明の化合物はまた、抗菌剤としての使用を示し、従って、病原性微生物によって生じる疾患の処置において使用され得る。

#### 【0048】

従って、本発明は、式 (I) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒化合物を、治療における使用のために本明細書において以下に規定するように、提供する。

#### 【0049】

別の局面において、本発明は、式 (I) の化合物、またはその薬学的に受容可

能な塩または溶媒化合物の使用を、治療における使用のための医薬の製造において、本明細書において以下に規定するように、提供する。

【0050】

本発明はさらに、本明細書において以下に規定されるように、患者に対して、式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒化合物の治療的有效量を投与する工程を包含する、免疫抑制を生じる方法を提供する。

【0051】

本発明は、本明細書において以下に規定されるように、式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒化合物の治療的有效量を患者に対して投与する工程を包含する、可逆性閉塞性気道疾患に罹患するか、またはその危険性を有する患者において、可逆性閉塞性気道疾患を処置するか、またはその危険性を減少する方法を、さらになお提供する。

【0052】

当然のことながら、上記の治療使用について、投与される容量は、使用される化合物、投与の形態、所望の処置、および示される疾患とともに変化する。

【0053】

式（I）の化合物およびその薬学的に受容可能な塩または溶媒化合物は、それ自体において使用され得るが、一般的に、式（I）の化合物／塩／溶媒化合物（活性成分）が薬学的に受容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアと会合する薬学的組成物の形態において投与され得る。投与の形態に依存して、薬学的組成物は、好ましくは、0.05%～99%重量（重量パーセント）の、より好ましくは、0.10～70%重量の活性成分、1～99.95%重量の、より好ましくは30～99.90%重量の薬学的に受容可能なアジュバント、希釈剤、またはキャリアを含む（全ての重量パーセントは、全組成物に基づく）。

【0054】

従って、本発明はまた、式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒化合物、本明細書の以下に規定されるように薬学的に受容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアと会合して含有する薬学的組成物を提供する。

【0055】

本発明はさらに、式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒化合物を、本明細書に以下に規定されるように薬学的に受容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアと混合する工程を包含する本発明の薬学的組成物の調製過程をさらに提供する。

#### 【0056】

本発明の薬学的組成物は、局所的に（例えば、肺および／または気道または皮膚に）、溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカンエアロゾルおよび乾燥粉末処方物の形態で；あるいは全身的に（例えば、錠剤、カプセル、シロップ、粉末または顆粒の形態で経口投与によるか、あるいは溶液または懸濁液の形態で非経口的投与によるか、あるいは皮下投与によるか、あるいは坐剤の形態において直腸投与によるか、または経皮的に）投与され得る。

#### 【0057】

本発明は、以下の例示的实施例からさらに理解される。他に特定しない限り、クロマトグラフィーは、シリカを用いて行われ、そして有機溶液は、硫酸マグネシウムによって乾燥される。用語GC、MS、NMR、CDCl<sub>3</sub>およびDMSOは、それぞれガスクロマトグラフィー、質量分析法、核磁気共鳴、クロロホルム-dおよびジメチルスルホキシドを示す。

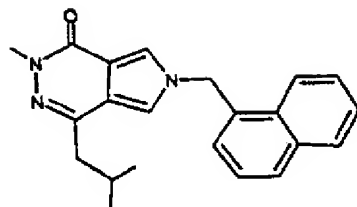
#### 【0058】

（実施例1）

（2，6-ジヒドロ-2-メチル-4-（2-メチルプロピル）-6-（1-ナフタレニルメチル）-1H-ピロロ[3，4-d]ピリダジン-1-オン）

#### 【0059】

【化29】



a) (E)-メチル6-メチル-4-オキソ-2-ヘプタノエート

−2℃で窒素下において攪拌した無水メタノール（120 ml）中の4-メチル-2-ペンタノン（25 ml）に、臭素（10.0 ml）を一度に添加した。反応混合物の温度を、約5℃に上昇した。反応混合物を、−2℃で2時間、脱色するまで攪拌した。水（100 ml）を添加し、そして混合物を16時間攪拌した。反応混合物を塩で飽和し、次に、ジエチルエーテルで抽出（4回）し、炭酸水素ナトリウム水溶液、次にブラインで洗浄した。乾燥とエバポレーションにより、約10%の3-ブロモ異性体が混入した1-ブロモ-4-メチル-2-ペンタノンを、オイル（31 g）として得た。GC/MS (EI) 178/180 ( $M^+$ )。

#### 【0060】

トルエン（30 ml）中の1-ブロモ-4-メチル-2-ペンタノン（30 g）を5分間にわたり、90℃で、無水トルエン（300 ml）中のメチル（トリフェニルホスホラニリデン）アセテート（112 g）の攪拌懸濁液に添加した。3時間後、濃黄色の懸濁液を冷却し、そして濾過した。この濾液を、メチルブロモアセテート（16 ml）を用いて処理し、そしてこの混合物を90℃で2時間攪拌した。冷却に際して、メトキシカルボニルメチルトリフェニルホスホニウムブロミドの沈殿を濾過して取り除き、そしてこの濾液をオイルになるまでエバポレートし、これをイソヘキサノージクロロメタン（10：1）を用いてクロマトグラフをして、サブタイトルのケトエステルをオイルとして生じた（10.2 g）。

GC/MS (EI) 170 ( $M^+$ )、113 (BP)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  0.95 (d, 6H)、2.18 (m, 1H)、2.50 (d, 2H)、3.81 (s, 3H)、6.66 (d, 1H,  $J=15.9\text{ Hz}$ )、7.06 (d, 1H,  $J=15.9\text{ Hz}$ )。

#### 【0061】

b) メチル4-(3-メチル-1-オキシブチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート

無水ジメチルスルホキシド（30 ml）およびジエチルエーテル（30 ml）

の混合物中の、上記 a) のように調製した (E) -メチル 6-メチル-4-オキソ-2-ヘプタノエート (10 g) および (パラートルエンシルホニル) メチルイソシアニド (11.5 g) の溶液を 1 時間かけて、窒素下において無水ジエチルエーテル (90 ml) 中で攪拌した水素化ナトリウム (2.75 g の 60% オイル分散物、0.068 モル) に添加した。さらに 1 時間後、塩化アンモニウム飽和溶液を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチルで抽出し、これを水で十分に洗浄し、乾燥し、そしてゴム状物にまでエバポレートした。このゴム状物を、酢酸エチル-イソヘキサン (2:3) でクロマトグラフして固体 (3.3 g) を生じ、これを酢酸エチル-シクロヘキサンから結晶化し、サブタイトルのエステルを生じた。

融点: 136 °C

MS (+ve APCI) (M+H)<sup>+</sup> 210

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ 0.96 (d, 6H)、2.22 (m, 1H)、2.78 (d, 2H)、3.83 (s, 3H)、7.26 (t, 1H)、7.37 (t, 1H)、8.8 (br, 1H)。

#### 【0062】

c) メチル 4-(3-メチル-1-オキソブチル)-1-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート

オイルから遊離した、窒素下で無水ジメチルホルムアミド (15 ml) 中で攪拌した、水素化ナトリウム (0.42 g の 60% オイル分散物、0.0105 モル) に、上記 b) に記載のように調製したメチル 4-(3-メチル-1-オキソブチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート (2.2 g) を、少しずつ 20 分にわたり添加した。10 分後、ジメチルホルムアミド (20 ml) 中のヨウ化カリウム (0.01 g) および (1-ナフタレニル) メチルクロライド (1.85 g) を添加した。この混合物を 4 時間攪拌し、次に 0.5 M 塩酸中に注ぎ、そして酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水で、次にブラインで十分に洗浄し、乾燥し、そしてゴム状物にエバポレートし、このゴム状物を、酢酸エチル-イソヘキサン (1:3) でクロマトグラフしてオイルを生じた。このオイルを、シクロヘキサンから結晶化し、サブタイトルのピロールを生じた (2.6 g)。



融点：81～82℃

MS (APCI) 350 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ 0.94 (d, 6H)、2.2 (m, 1H)、2.76 (d, 2H)、3.79 (s, 3H)、5.50 (s, 2H)、7.17 (d, 1H, J=2.7 Hz)、7.23 (d, 1H, J=2.7 Hz)、7.25 (m, 1H)、7.46 (dd, 1H)、7.55 (m, 2H)、7.80 (m, 1H)、7.95 (m, 2H)。

### 【0063】

d) 2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン  
エタノール(15ml)中の、上記c)において記載するように調製したメチル4-(3-メチル-1-オキソブチル)-1-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート(0.35g)およびメチルヒドラジン(0.10ml)を、16時間、加熱還流した。この混合物を希塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、これをブラインで洗浄し、乾燥し、そしてゴム状物にまでエバポレートした。このゴム状物を、酢酸エチル-イソヘキサン(1:1)でクロマトグラフして固体を生じ、これをシクロヘキサンから再結晶して、2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン(0.16g)を得た。

融点：110～112℃

MS (APCI) 346 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ 0.94 (d, 6H)、2.11 (m, 1H)、2.53 (d, 2H)、3.71 (s, 3H)、5.73 (s, 2H)、7.04 (d, 1H, J=2.1 Hz)、7.22 (d, 1H)、7.52 (d, 1H, J=2.1 Hz)、7.53 (m, 3H)、7.83 (m, 1H)、7.91 (m, 2H)。

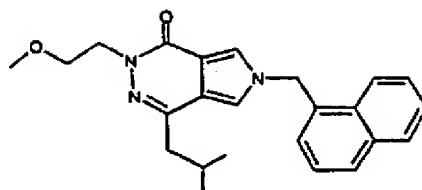
### 【0064】

(実施例2)

(2, 6-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン)

【0065】

【化30】



a) 2, 6-ジヒドロ-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン

上記実施例1c)において記載したように調製したメチル4-(3-メチルー1-オキシプロピル)-1-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート(0.35g)およびヒドラジン水和物(0.2ml)をエタノール(10ml)中で2日間、攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、固体を生じ、これを回収し、そして酢酸エチル-シクロヘキサンから再結晶し、サブタイトルのピロール(0.22g)を生じた。

融点: 183℃

MS (APCI) 332 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ 0.95 (d, 6H)、2.11 (m, 1H)、2.53 (d, 2H)、5.75 (s, 2H)、7.10 (d, 1H, J=2.1Hz)、7.26 (m, 1H)、7.52 (d, 1H, J=2.1Hz)、7.52 (m, 3H)、7.82 (m, 1H)、7.92 (m, 2H)、9.08 (br, 1H)。

【0066】

b) 2, 6-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン

上記 a) において調製した 2, 6-ジヒドロ-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン (0.060 g) を、少しずつ、オイルから遊離した水素化ナトリウム (0.020 g の 60% オイル分散物、0.5 ミリモル) に添加し、無水ジメチルホルムアミド中で窒素下で撹拌した。0.5 時間後、ブromoエチルメチルエーテル (0.04 ml) を添加し、そして反応混合物を 16 時間撹拌した。次に、この反応混合物を 0.5 M の塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、これをブラインで洗浄し、乾燥し、そしてオイルになるまでエバポレートした。このオイルを、酢酸エチル-イソヘキサン (1:1) でクロマトグラフし、2, 6-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オンを生じた (0.027 g)。

融点: 96~98℃

MS (APCI) 390 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ 0.94 (d, 6H)、2.11 (m, 1H)、2.53 (d, 2H)、3.35 (s, 3H)、3.75 (t, 2H)、4.32 (t, 2H)、5.72 (s, 2H)、7.02 (d, 1H, J=2.1 Hz)、7.22 (d, 1H)、7.54 (m, 4H)、7.82 (m, 1H)、7.90 (m, 2H)。

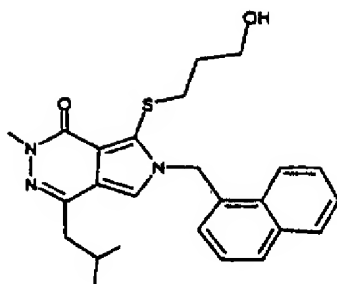
【0067】

(実施例 3)

(2, 6-ジヒドロ-7-[(3-ヒドロキシプロピル)チオ]-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン)

【0068】

【化 31】



窒素下で $-78^{\circ}\text{C}$ で撹拌した無水テトラヒドロフラン (10 ml) 中の、上記の実施例 1 に記載されるように調製した 2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン (0.345 g) および S-[3-[(1, 1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシプロピル]パラトルエンチオスルホネート (0.72 g) (J. Med. Chem., 1995, 38, 2557) に、テトラヒドロフラン中のリチウムジイソプロピルアミド (0.39 M, 5.1 ml) を添加した。この反応混合物を一晩で室温まで暖め、次に、塩化アンモニウム飽和溶液を添加した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、次にこれをブラインで洗浄し、乾燥し、ゴム状物にまでエバポレートした。このゴム状物を、酢酸エチル-イソヘキサン (1:1) でクロマトグラフし、固体 (0.25 g)、MS (APCI) 550 (M+H)<sup>+</sup> としてタイトルの化合物のターシャリーブチルジメチルシリルエーテルを生じた。

#### 【0069】

無水アセトニトリル (10 ml) 中のこの固体 (0.25 g) の撹拌懸濁液に、40%のフッ化水素酸 (0.07 ml) を添加した。16時間後、炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、この混合物を残渣が残る様に、部分的にエバポレートした。この残渣を酢酸エチルで抽出し、これをブラインで洗浄し、乾燥し、そして固体にエバポレートした。この固体を酢酸エチル-イソヘキサン (3:2) でクロマトグラフし、ジエチルエーテル-イソヘキサンを用いて粉碎した後に、2, 6-ジヒドロ-7-[(3-ヒドロキシプロピル)チオ]-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン (0.17 g) を生じた。

融点：152℃

MS (APCI) 436 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; δ 0.90 (d, 6H)、1.77 (クインテット, 2H)、1.98–2.12 (m, 1H)、2.48 (d, 2H)、3.15 (t, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.87–4.01 (m, 3H)、5.97 (s, 2H)、6.75 (d, 1H)、7.05 (s, 1H)、7.39 (dd, 1H)、7.53–7.61 (m, 2H)、7.85 (d, 1H)、7.89–7.95 (m, 2H)。

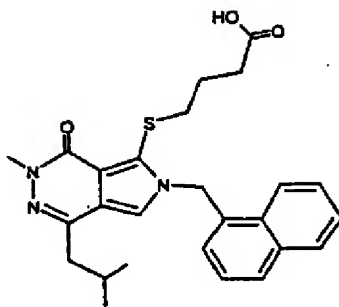
### 【0070】

(実施例4)

(4- { [2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1-オキソ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-7-イル] チオ} ブタン酸)

### 【0071】

【化32】



a) S- {3- [4-メチル-2, 6, 7-トリオキサビクロ[2.2.2]オクタン-1-イル] プロピル} パラトルエンチオスルホン酸エステル

乾燥ヘキサメチルホスホルアミド (15 ml) 中の1-(3-ブロモプロピル)-4-メチル-2, 6, 7-トリオキサビシクロ[2, 2, 2]オクタン (Tetrahedron Lett. 1983, 24, 5571) (9.4 g) およびトリエチルアミン (5 ml) に、パラトルエンチオスルホン酸カリウム (8.5 g) を添加し、この混合物を3日間攪拌した。水を添加し、そして得られた沈殿物を濾過し、そして酢酸エチル中に溶解し、次いで水で洗浄し、硫酸ナトリ

ウムで乾燥し、そしてエバポレートして残渣を得た。この残渣をジエチルエーテルで摩砕し、固体として副題化合物エステル (8.0 g) を得た。

MS (APCI) 359 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.73 (s, 3H)、1.59 (m, 4H)、2.47 (s, 3H)、2.99 (t, 2H)、3.77 (s, 6H)、7.48 (d, 2H)、7.79 (d, 2H)。

# 【0072】

b) メチル4- { [2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1-オキソ-1H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジン-7-イル] チオ} ブタン酸エステル

乾燥テトラヒドロフラン (8 ml) 中の、上記の実施例1に記載の通りに調製した2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジン-1-オン (0.345 g) および上記のa) で調製したS- {3-[4-メチル-2, 6, 7-トリオキサビクロ [2, 2, 2] オクタン-1-イル] プロピル} パラトルエンチオスルホン酸エテル (0.70 g) の攪拌溶液中に、窒素下、-78℃で、テトラヒドロフラン中のリチウムジイソプロピルアミド (0.39 M、5.1 ml) を滴下した。1時間後、炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチルで抽出し、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてエバポレートしてゴム状物を得た。このゴム状物を直ちにメタン酸性塩化水素 (methanolic hydrogen chloride) 溶液中に溶解し、そして16時間後にこの溶液をエバポレートして残渣を得た。この残渣を酢酸エチル中に溶解し、そしてブラインで洗浄し、乾燥し、そしてエバポレートしてゴム状物を得た。クロマトグラフィー (酢酸エチル-イソヘキサン (1:3) で溶出) によって、透明な油状物として副題エステル (0.24 g) を得た。

MS (APCI) 478 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)、突出ピーク: δ 3.10 (t, 2H)、3.62 (s, 3H)、3.75 (s, 3H)、5.95 (s, 2H)、7.02 (s, 1

H)。

【0073】

c) 4- { [2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1-オキソ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-7-イル] チオ} ブタン酸

上記b)に記載の通りに調製したメチル-4- { [2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1-オキソ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-7-イル] チオ} ブタン酸エステル(0.24 g)を、テトラヒドロフラン-水-メタノール(3:1:1)中で、3時間、水素化水酸化リチウム(0.060 g)と共に攪拌した。この溶液をエバポレートし、そして得られた残渣を酢酸エチルと希塩酸との間で分配した。この有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、そしてエバポレートして固体を得、そしてこれを酢酸エチル-イソヘキサンを用いてクロマトグラフィーを行い、酢酸エチル-シクロヘキサンから結晶化させた後、4- { [2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1-オキソ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-7-イル] チオ} ブタン酸(0.075 g)を得た。

融点: 167℃

MS (APCI) 464 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.90 (d, 6H)、1.86 (m, 2H)、2.05 (m, 1H)、2.49 (m, 2H)、2.70 (t, 2H)、2.84 (t, 2H)、3.77 (s, 3H)、6.00 (s, 2H)、6.80 (d, 1H)、7.10 (s, 1H)、7.40 (t, 1H)、7.58 (m, 2H)、7.85-7.94 (m, 3H)。

【0074】

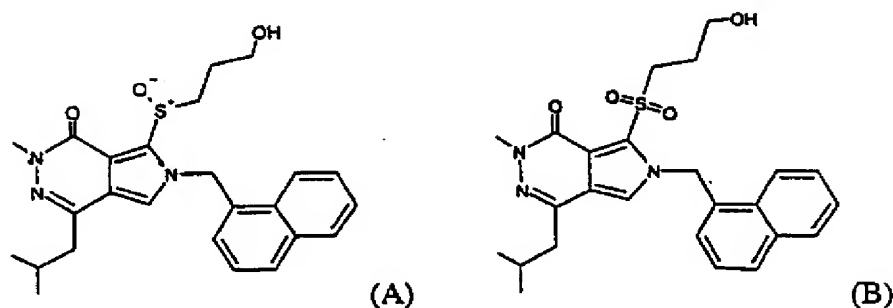
(実施例5)

(2, 6-ジヒドロ-7-[(3-ヒドロキシプロピル)スルフィニル]-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン (A) および 2, 6-ジヒドロ

－7－〔（3－ヒドロキシプロピル）スルホニル〕－2－メチル－4－（2－メチルプロピル）－6－（1－ナフタレニルメチル）－1H－ピロロ〔3，4－d〕ピリダジン－1－オン（B））

【0075】

【化33】



上記の実施例3に記載の通りに調製した2，6－ジヒドロ－7－〔（3－ヒドロキシプロピル）チオ〕－2－メチル－4－（2－メチルプロピル）－6－（1－ナフタレニルメチル）－1H－ピロロ〔3，4－d〕ピリダジン－1－オン（0.34g）を、ジクロロメタン（7ml）中に溶解し、そして3－クロロペルオキシ安息香酸（229mg）を添加した。4時間後、炭酸水素ナトリウム（水性）およびメタ亜硫酸水素ナトリウム（水性）を添加し、そしてこの混合物をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。この残渣をクロマトグラフィー（酢酸エチルおよび次いで酢酸エチル：エタノール（19：1－9：1）で溶出）にかけ、2個の生成物を得た。より高い極性の生成物をエーテルによって摩砕し、2，6－ジヒドロ－7－〔（3－ヒドロキシプロピル）スルフィニル〕－2－メチル－4－（2－メチルプロピル）－6－（1－ナフタレニルメチル）－1H－ピロロ〔3，4－d〕ピリダジン－1－オン（A）（48mg）を得、そしてより低い極性の生成物をイソヘキサン－酢酸エチルから再結晶させ、2，6－ジヒドロ－7－〔（3－ヒドロキシプロピル）スルホニル〕－2－メチル－4－（2－メチルプロピル）－6－（1－ナフタレニルメチル）－1H－ピロロ〔3，4－d〕ピリダジン－1－オン（B）（94mg）を得た。

【0076】



(化合物A：)

融点：164-166℃

MS (+ve APCI) (M+H)<sup>+</sup> 452

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.88 (3H, d)、0.89 (3H, d)、1.47-1.65 (2H, m)、1.97-2.10 (1H, m)、2.53 (2H, d)、3.15-3.24 (1H, m)、3.30-3.35 (2H, m)、3.39-3.48 (1H, m)、3.60 (3H, s)、4.56 (1H, t)、6.30 (1H, d)、6.41 (1H, d)、6.73 (1H, d)、7.45 (1H, t)、7.57-7.65 (2H, m)、7.88 (1H, s)、7.91 (1H, d)、7.98-8.02 (1H, m)、8.11-8.14 (1H, m)。

【0077】

(化合物B：)

融点：150-151℃

MS (+ve APCI) (M+H)<sup>+</sup> 468

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.92 (6H, d)、1.57-1.66 (2H, m)、2.10-2.15 (1H, m)、2.60 (2H, d)、3.30-3.36 (2H, m)、3.65 (3H, s)、3.80-3.85 (2H, m)、4.58 (1H, t)、6.35 (1H, d)、6.36 (2H, s)、7.38 (1H, t)、7.58-7.68 (2H, m)、7.86 (1H, d)、8.00 (1H, dd)、8.12 (1H, d)、8.18 (1H, s)。

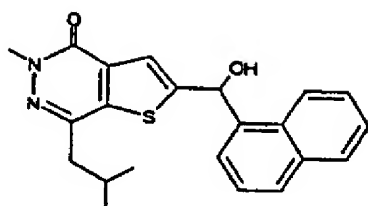
【0078】

(実施例6)

(2-[1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン)

【0079】

【化34】



a) 2-(3-メチル-1-オキソベンチル)チオフェン-3-カルボン酸

テトラヒドロフラン (30 ml) 中のリチウムジイソプロピルアミド (86 mmol) を、0℃で、テトラヒドロフラン (50 ml) 中のチオフェン-3-カルボン酸 (5 g) 溶液中に添加した。テトラヒドロフラン (30 ml) 中の溶液として、イソバレルアルデヒド (4.6 ml) を0℃で添加した。この反応混合物を25℃で3時間攪拌し、そして次いで水 (100 ml) を添加し、そしてテトラヒドロフランを減圧下で除去した。得られた水性残渣を酢酸エチルで抽出し、そしてこの水相を過マンガン酸カリウム (12.3 g) に添加し、そして1.5時間、60℃まで加温した。この混合物を濾過し、周囲温度まで冷却させ、そして次いで希塩酸で酸性化した。この酸性水性混合物を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を乾燥し、そしてエバポレートして、油状物として副題化合物 (5.3 g) を得た。

MS (APCI) ( $(M-H)^+$ ) 211

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.03 (6H, d)、2.37 (1H, m)、2.95 (2H, d)、7.70 (1H, d)、7.97 (1H, d)。

【0080】

b) 5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

上記のa)で調製した2-(3-メチル-1-オキソベンチル)チオフェン-3-カルボン酸 (5.3 g) を、添加したエタノール (30 ml) およびメチルピドラジン (1.5 ml) 中で溶解した。得られた混合物を10時間加熱還流した。反応混合物をエバポレートし、得られた残渣を酢酸エチル中で溶解した。この有機相を、希塩酸で2回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回、そしてブライン

で1回洗浄し、次いで乾燥し、そしてエバポレートした。クロマトグラフィー（イソヘキサン／酢酸エチル（2：1～1：1）で溶出）によって精製し、油状物として副題化合物（3.05 g）を得た。

MS (APCI) ( $(M+H)^+$ ) 223

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.00 (6H, d)、2.05 (1H, m)、2.75 (2H, d)、3.85 (3H, s)、7.60 (1H, d)、7.80 (1H, d)。

# 【0081】

c) 2-[1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

テトラヒドロフラン（8 ml）中のリチウムジイソプロピルアミド（6.75 mmol）およびテトラヒドロフラン（5 ml）中の1-ナフタアルデヒド（0.7 ml）を、交互に、テトラヒドロフラン（20 ml）中の上記のb)で調製した5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン（1 g）溶液に、0℃で添加した。2時間後、水（10 ml）を添加し、この反応混合物を希塩酸で酸性化し、そして次いで酢酸エチルで抽出した。この有機相を、希塩酸で1回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回、そしてブラインで1回洗浄し、次いで乾燥し、そしてエバポレートした。クロマトグラフィー（イソヘキサン／酢酸エチル（1：1）で溶出）によって精製し、そしてその後のHPLC（同じもので溶出）によって、表題化合物（0.4 g）を得た。

融点：165-7℃

MS (APCI) ( $(M+H)^+$ ) 379

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  0.91 (6H, d)、2.12 (1H, m)、2.57 (2H, d)、3.64 (3H, s)、6.77 (1H, d)、6.84 (1H, d)、7.28 (1H, s)、7.48-5.3 (2H, m)、7.57 (1H, t)、7.79 (1H, d)、7.92 (1H, d)、7.96 (1H, dd)、8.26 (1H, dd)。

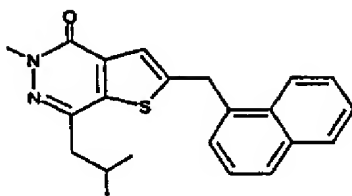
【0082】

(実施例7)

(5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)  
チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン)

【0083】

【化35】



トリエチルシラン (0.3 ml) を、ジクロロメタン (10 ml) 中の、上記の実施例6に記載の通りに調製した2-[1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン (0.3 g) およびトリフルオロ酢酸 (2 ml) の溶液中に、添加した。30分後、この反応混合物をエバポレートし、そして得られた残渣を酢酸エチル中に溶解した。この酢酸エチル溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回、そしてブラインで1回洗浄し、そして次いで乾燥し、そしてエバポレートした。クロマトグラフィー (イソヘキサン/酢酸エチル (4:1~2:1) で溶出) によって精製し、そしてその後のHPLC (イソヘキサン:酢酸エチル (2:1) で溶出) によって、表題化合物 (0.25 g) を得た。

融点: 103℃

MS (APCI) ( $(M+H)^+$ ) 363

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.86 (6H, d)、2.04 (1H, m)、2.51 (2H, d)、3.65 (3H, s)、4.81 (2H, s)、7.47 (1H, s)、7.48-7.53 (3H, m)、7.60 (1H, d)、7.89 (1H, dd)、7.96 (1H, dd)、8.15 (1H, dd)

。

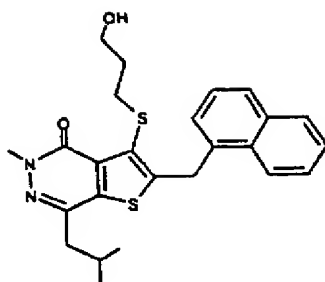
## 【0084】

(実施例8)

(3-[ (3-ヒドロキシプロピル) チオ] -5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5H) -オン)

## 【0085】

【化36】



上記の実施例7に記載の通りに調製された5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5H) -オン (385mg)、および実施例3の方法に従ったS-{3-[ (1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル] オキシプロピル} パラトルエンチオスルホン酸エステル (600mg) (J. Med. Chem., 1995, 38, 2557) から調製した。収量370mg。

融点：128-130℃

MS (+ve AP CI) (M+H)<sup>+</sup> 453

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.83 (6H, d)、1.67 (2H, quin)、1.93-2.06 (1H, m)、2.46 (2H, d)、3.13 (2H, t)、3.50 (2H, q)、3.70 (3H, s)、4.53 (1H, t)、4.88 (2H, s)、7.45-7.58 (4H, m)、7.90 (1H, d)、7.95-8.04 (2H, m)。

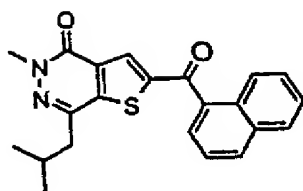
## 【0086】

(実施例9)

(5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルカルボニル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン)

【0087】

【化37】



過マンガン酸カリウム (0.335 g) および18-クラウン-6 (10 mg) を、ジクロロメタン (30 ml) 中の2-[1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン (実施例7、0.40 g) 溶液に、室温で添加した。1時間後、さらに、過マンガン酸カリウム (0.30 g) を添加し、さらに1時間攪拌し続けた。この混合物を濾過し、ジクロロメタン (70 ml) で希釈し、水で2回、次いでブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。この残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：イソヘキサン (1：2) で溶出) によって精製し、表題化合物 (0.14 g) を得た。これをさらに、分取順相HPLC (酢酸エチル／イソヘキサンの勾配で溶出) によって精製した。

融点：121℃

MS (+ve APCI) 377 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.98 (6H, d)、2.14-2.26 (1H, m)、2.74 (2H, d)、3.70 (3H, s)、7.60-7.65 (2H, m)、7.70 (1H, dd)、7.79 (1H, s)、7.98 (1H, dd)、8.07-8.11 (2H, m)、8.26 (1H, d)。

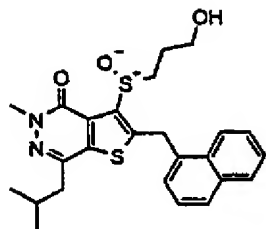
【0088】

(実施例10)

(3-[ (3-ヒドロキシプロピル) スルフィニル] -5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5H) -オン)

【0089】

【化38】



3-クロロペルオキシ安息香酸 (80%、0.055 g) を、ジクロロメタン (20 ml) 中の3-[ [3-ヒドロキシプロピル] チオ} 5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5H) -オン (実施例8、0.14 g) 攪拌溶液に、室温で添加した。20時間後、この混合物をジクロロメタン (30 ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。この残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：イソヘキサン (1：1 次いで2：1) で溶出) によって精製し、続いて分取順相HPLC (酢酸エチル／イソヘキサンの勾配で溶出) を行い、泡状物として表題化合物 (0.05 g) を得た。

融点：60-65℃

MS (+ve APCI) 469 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.80 (3H, d)、0.82 (3H, d)、1.81-1.99 (2H, m)、2.03-2.15 (1H, m)、2.44 (2H, d)、3.28-3.39 (2H, m)、3.58 (2H, q)、3.67 (3H, t)、4.65 (1H, t)、4.84 (1H, d)、5.80 (1H, d)、7.51-7.56 (3H, m)、7.61 (1H, d)、7.92 (1H, d)、7.95-7.99 (1H, m)、8.14-8.17 (

1 H, m)。

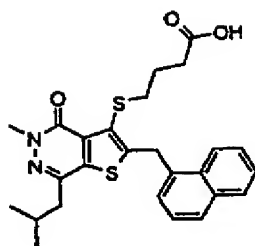
【0090】

(実施例11)

(4- { [4, 5-ジヒドロ-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)-4-オキソチエノ [2, 3-d] ピリダジーン-3-イル] チオ} ブタン酸)

【0091】

【化39】



a) 4, 4, 4-トリメトキシブチル 4-メチルベンゼンスルホノチオエートパラートルエンチオスルホン酸のカリウム塩 (24 mmol)、トリメチル 4-ブロモオルトブチレート (22 mmol) およびヘキサメチルホスホルアミド (30 ml) の混合を、室温で48時間攪拌し、次いで、10:1のヘキサン/ジエチルエーテル (500 ml) 中に注ぎ、そして勢いよく振盪した。この混合物を水 (2×200 ml)、そして次いでブラインで洗浄した。この有機相を集め、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、エバポレートして、4, 4, 4-トリメトキシブチル 4-メチルベンゼンスルホノジチオエートを約7%含有する油状物として副題エステル (5.3 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95 (2 H, m)、2.37 (2 H, t)、2.44 (3 H, s)、3.02 (2 H, t)、3.16 (9 H, s)、7.33 (2 H, d)、7.80 (2 H, d)。

【0092】

b) メチル 4- { [4, 5-ジヒドロ-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)-4-オキソチエノ [2, 3-d] ピリ



ダジン-3-イル] チオ} ブタン酸エステル

テトラヒドロフラン (5 ml) 中のリチウムジイソプロピルアミド (1.8 mmol) の溶液を、テトラヒドロフラン (15 ml) 中の5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5H)-オン (実施例7, 0.30 g) および4, 4, 4-トリメトキシブチル4-メチルベンゼンスルホノチオエート (0.42 g) の溶液中に、窒素下-78℃で滴下した。2時間後、この混合物を室温まで加温し、1M塩酸 (25 ml) でクエンチし、そして酢酸エチル (25 ml) で抽出した。この有機抽出物を、1M塩酸、次いで炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: イソヘキサン (1:4, 1:2, 1:1 次いで 1:0) で溶出) によって精製し、油状物として副題化合物 (0.25 g) を得た。

MS (+ve APCI) 495 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (6H, d), 2.00 (2H, quin), 1.99-2.11 (1H, m), 2.44 (2H, d), 2.55 (2H, t), 3.20 (2H, t), 3.65 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.87 (2H, s), 7.40-7.50 (4H, m), 7.84 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 7.98 (1H, dd)。

#### 【0093】

c) 4-{[4, 5-ジヒドロ-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)-4-オキソチエノ [2, 3-d] ピリダジン-3-イル] チオ} ブタン酸

水 (1 ml) 中の水素化水酸化リチウム (0.035 g) の溶液を、テトラヒドロフラン (6 ml) 中のメチル4-{[4, 5-ジヒドロ-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)-4-オキソチエノ [2, 3-d] ピリダジン-3-イル] チオ} ブタン酸エステル (0.20 g) 溶液に、室温で添加した。2日後、1M塩酸 (20 ml) を添加し、この混合物を酢酸エチル (20 ml) で抽出した。この有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。この残渣を酢酸エチル: イソヘキサン

(1:2) 中で溶解し、そしてこの沈殿した固体を回収した。この固体を、沸騰酢酸エチル (20 ml) 中に懸濁させ、冷却し、そして回収し、表題化合物 (0.05 g) を得た。

融点: 154–156 °C

MS (+ve APCI) 481 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.85 (6H, d), 1.76 (2H, quin), 1.94–2.06 (1H, m), 2.38 (2H, t), 2.45 (2H, d), 3.11 (2H, t), 3.69 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.45–7.58 (4H, m), 7.90 (1H, d), 7.97–8.01 (2H, m), 12.09 (1H, brs)。

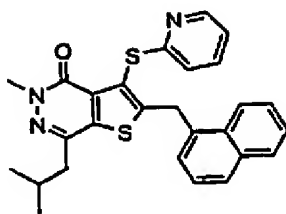
#### 【0094】

(実施例12)

(5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)-3-(2-ピリジニルチオ)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン)

#### 【0095】

【化40】



ヘキサン中のブチルリチウム溶液 (2.5 M、0.60 ml) を、テトラヒドロフラン (5 ml) 中のジイソプロピルアミン (0.16 ml) 溶液へ、窒素下 0 °C で添加した。30 分後、4 ml の得られた溶液を、テトラヒドロフラン (15 ml) 中の 5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン (実施例7、0.207 g) および 2,2'-ジピリジルジスルフィド (0.19 g) 溶液中へ

、 $-78^{\circ}\text{C}$ で添加した。この混合物を室温まで加温し、飽和水性塩化アンモニウム溶液(25 ml)でクエンチし、そして酢酸エチル(50 ml)で抽出した。この有機抽出物を飽和水性塩化アンモニウム溶液で2回、飽和炭酸水素ナトリウムで2回、次いでブライン(25 ml)で洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：イソヘキサン(1：2次いで1：1))で溶出)によって精製し、続いて、酢酸エチル／イソヘキサンから再結晶し、そして次いで、分取順相HPLC(酢酸エチル／イソヘキサンの勾配で溶出)によって、泡状物として表題化合物(0.077 g)を得た。

MS (+ve APCI) 472 ( $(\text{M}+\text{H})^{+}$ )

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.85 (6H, d)、1.97–2.08 (1H, m)、2.50 (2H, d)、3.59 (3H, s)、4.83 (2H, s)、7.09 (1H, d)、7.14 (1H, dd)、7.35 (1H, td)、7.48–7.52 (3H, m)、7.66 (1H, td)、7.87–7.96 (3H, m)、8.38–8.40 (1H, m)。

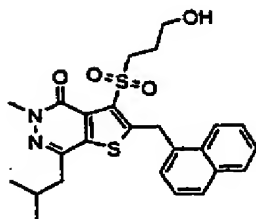
#### 【0096】

(実施例13)

(3-[ (3-ヒドロキシプロピル) スルホニル ] -5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル) チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5H) -オン)

#### 【0097】

【化41】



3-クロロペルオキシ安息香酸(80%、0.27 g)を、ジクロロメタン(10 ml)中の3-{ [3-ヒドロキシプロピル] チオ } -5-メチル-7-(

2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン(実施例7、0.28g)の攪拌溶液に添加した。24時間後、この混合物をジクロロメタン(40ml)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。この残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:イソヘキサン(1:1次いで2:1次いで1:0)で溶出)によって精製し、酢酸エチル/イソヘキサンから再結晶し、そして表題化合物(0.209g)を得た。

融点:160-163℃

MS(+ve APCI) 485 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.81(6H, d)、1.87-1.99(3H, m)、2.45(2H, d)、3.50(2H, q)、3.71(3H, s)、3.96-4.05(2H, m)、4.70(1H, t)、5.23(2H, s)、7.51-7.58(4H, m)、7.94-8.02(3H, m)。

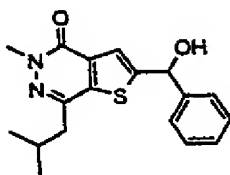
【0098】

(実施例14)

(2-[1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン)

【0099】

【化42】



テトラヒドロフラン/ヘキサン(2:1、22ml)中のリチウムジイソプロピルアミド(13.6mmol)の溶液を、テトラヒドロフラン(24ml)中の5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-

4 (5H) -オン (実施例6工程b、2.00g) 溶液中へ、窒素下-70℃で滴下した。ベンズアルデヒド (2.00ml) を添加し、そして15分後、この混合物を室温まで加温した。1M塩酸 (50ml) を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル (100ml) で抽出した。この有機抽出物を、1M塩酸で2回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回、次いでブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエボボレートした。この残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : イソヘキサン (1 : 3 次いで 1 : 2 次いで 1 : 1) で溶出) によって精製し、表題化合物 (2.48g) を得た。そしてこの0.5gを、分取順相HPLC (エタノール/ジクロロメタンの勾配で溶出) によって精製し、油状物として表題化合物 (0.38g) を得た。

MS (+ve AP CI) 329 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.92 (6H, d)、2.06-2.18 (1H, m)、2.60 (2H, d)、3.67 (3H, s)、6.11 (1H, d)、6.71 (1H, d)、7.28 (1H, t)、7.36 (1H, s)、7.39 (2H, t)、7.49 (2H, d)。

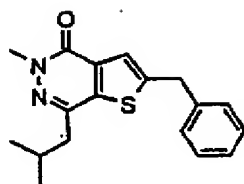
【0100】

(実施例15)

(5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-フェニルメチルチエノ [2,3-d] ピリダジン-4 (5H) -オン)

【0101】

【化43】



トリエチルシラン (1.0ml) を、トリフルオロ酢酸 (2ml) およびジクロロメタン (10ml) 中の、2-[1-ヒドロキシー-1-フェニルメチル]-

5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン(実施例14、1.44g)の攪拌溶液中へ、室温で添加した。24時間後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100ml)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(100ml)で抽出した。この有機抽出物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回、次いでブラインで洗浄し、そして次いで乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。この残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:イソヘキサン(1:4次いで1:3)で溶出)によって精製し、そして固体として表題化合物(1.11g)を得た。

融点:97-98℃

MS(+ve APCL) 313 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.90(6H, d)、2.04-2.16(1H, m)、2.57(2H, d)、3.67(3H, s)、4.32(2H, s)、7.25(1H, m)、7.30-7.40(4H, m)、7.44(1H, s)。

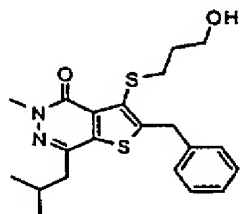
【0102】

(実施例16)

(3-[(3-ヒドロキシプロピル)チオ]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-フェニルメチルチエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン)

【0103】

【化44】



ヘキサン中のブチルリチウム溶液(2.5M、1.3ml)を、テトラヒドロフラン(6ml)中のジイソプロピルアミン溶液(0.45ml)中へ、窒素下

0℃で添加した。30分後、5mlの得られた溶液を、テトラヒドロフラン（10ml）中の、5-メチル-7-（2-メチルプロピル）-2-フェニルメチルチエノ[2,3-d]ピリダジン-4（5H）-オン（実施例15、0.50g）およびS-[3-{[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ}プロピル]4-メチルベンゼンスルホノチオエート（J. Med. Chem. 1995, 38, 2557., 0.85g）溶液中へ、窒素下-78℃で添加した。この反応混合物を室温まで加温し、飽和水性塩化アンモニウム溶液（25ml）でクエンチし、そして酢酸エチル（50ml）で抽出した。この有機抽出物を、飽和水性塩化アンモニウム溶液で2回、飽和炭酸水素ナトリウムで2回、次いでブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。この残渣をアセトニトリル（20ml）中で溶解し、そして40%フッ化水素酸（1ml）で処理した。16時間後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（50ml）を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル（50ml）で抽出した。この有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。この残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：イソヘキサン（1：2次いで1：1）で溶出）によって精製し、固体として表題化合物（0.51g）を得た。

融点：60-65℃

MS (+ve APCL) 403 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.88 (6H, d)、1.57 (2H, quin)、2.08 (1H, m)、2.53 (2H, d)、3.00 (2H, t)、3.43 (2H, q)、3.70 (3H, s)、4.44 (2H, s)、4.48 (1H, t)、7.22-7.34 (5H, m)。

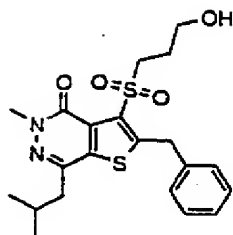
【0104】

(実施例17)

(3-[(3-ヒドロキシプロピル)スルホニル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-フェニルメチルチエノ[2,3-d]ピリダジン-4（5H）-オン)

【0105】

【化45】



実施例 13 の手順に従って、ジクロロメタン (20 ml) 中の 3- [3-ヒドロキシプロピル] チオ| -5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-フェニルメチルチエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5H)-オン (実施例 16、0.32 g) および 3-クロロペルオキシ安息香酸 (86%、0.32 g) から調製し、そして泡状物として表題化合物 (0.18 g) を得た。

融点: 105-107℃

MS (+ve APCI) 435 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.89 (6H, d)、1.74-1.83 (2H, m)、1.99-2.10 (1H, m)、2.57 (2H, d)、3.44 (2H, q)、3.71 (3H, s)、3.86-3.92 (2H, m)、4.63 (1H, t)、4.75 (2H, s)、7.28-7.38 (5H, m)。

#### 【0106】

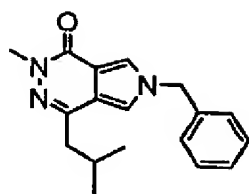
(実施例 18)

(2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-フェニルメチル-1H-ピロロ [3, 4-d] ピリダジン-1-オン)

#### 【0107】

【化 46】





a) 2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン

エタノール(20 ml)中のメチル4-(3-メチル-1-オキソブチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例1工程b、0.7 g)およびメチルヒドラジン(0.6 ml)を16時間加熱還流した。この溶液をエバポレートし、そして残渣を酢酸エチルと希塩酸との間で分配した。この有機相を乾燥し、そしてエバポレートして、2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン(0.65 g)を赤色油状物として得た。

MS (+ve APCI) 206 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.97 (6H, d)、2.08-2.32 (1H, m)、2.62 (2H, m)、3.78 (3H, s)、7.24 (1H, t)、7.57 (1H, t)、11.56 (1H, br)。

#### 【0108】

b) 2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-フェニルメチル-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン

乾燥ジメチルホルムアミド(3 ml)中の2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン(0.65 g)の溶液を、ジメチルホルムアミド(10 ml)中の水素化ナトリウム(0.15 gのオイル中60%分散)に、攪拌しながら滴下した。20分後、臭化ベンジル(0.45 ml)およびヨウ化カリウムの結晶を添加した。この混合物を11日間攪拌し、そして次いで希塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。この有機相を水で洗浄し、乾燥し、そしてエバポレートして、油状物を得、そ

してこれをシリカのクロマトグラフィー（酢酸エチル／イソヘキサン3：1）によって精製し、シクロヘキサンからの結晶化後、2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-フェニルメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン（0.3g）を得た。

融点：104℃

MS (+ve APCI) 296 ((M+H)+)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (6H, s)、2.12 (1H, m)、2.56 (2H, d)、3.72 (3H, s)、5.27 (2H, s)、7.08 (1H, d ( $J=2.1\text{ Hz}$ ))、7.16 (2H, m)、7.37 (3H, m)、7.49 (1H, d ( $J=2.1\text{ Hz}$ ))。

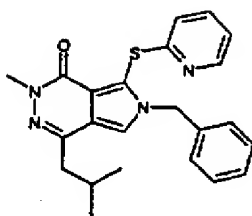
【0109】

（実施例19）

（2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-フェニルメチル-7-(2-ピリジニルチオ)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン）

【0110】

【化47】



ブチルリチウム（ヘキサン中2.5M、0.32ml）を、窒素下で、0℃にて、乾燥テトラヒドロフラン（2ml）中のジイソプロピルアミン（0.11ml）の攪拌溶液に滴下した。この反応物を、0℃にて30分間攪拌し、次いで-78℃まで冷却した。これに、乾燥テトラヒドロフラン（2ml）中の2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-フェニルメチル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン（実施例18、0.2g

の溶液を添加し、そして攪拌を30分間続けた。乾燥テトラヒドロフラン（2 ml）中の2, 2'-ジピリジルジスルフィド（0.155 g）の溶液を添加した。この反応物を、室温まで温めるために一晩放置し、次いで飽和塩化アンモニウム溶液の添加によってクエンチした。この混合物を、ジエチルエーテルで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し、そしてエバポレートして黄色オイルを得た。ジクロロメタン：アセトン（4：1）で溶離するクロマトグラフィー、次いでアセトニトリル：水性酢酸アンモニウム勾配を用いた逆相HPLCによって、表題化合物（0.05 g）を得た。

融点：131～132℃

MS (+ve APCL) ((M+H)<sup>+</sup>) 405

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.97 (d, 6H)、2.06～2.19 (m, 1H)、2.55 (d, 2H)、3.70 (s, 3H)、5.44 (s, 2H)、6.88 (d, 1H)、6.93 (dd, 1H)、7.10～7.12 (m, 2H)、7.25～7.27 (m, 4H)、7.40 (t, 1H)、8.32 (d, 1H)。

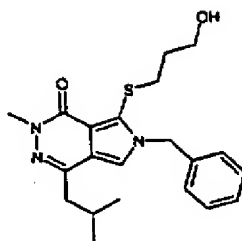
#### 【0111】

(実施例20)

(2, 6-ジヒドロ-7-[(3-ヒドロキシプロピル)チオ]-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-フェニルメチル-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン)

#### 【0112】

【化48】



ブチルリチウム（ヘキサン中2.5 M、0.32 ml）を、窒素下で、0℃に

て、乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) 中のジイソプロピルアミン (0.11 ml) の攪拌溶液に滴下して添加した。この反応物を、0℃にて30分間攪拌し、次いで-78℃まで冷却した。この溶液に、乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) 中の2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-フェニルメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン (実施例18、0.2 g) の溶液を添加し、そして攪拌を30分間続けた。乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) 中のS-[3-{[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ}プロピル]4-メチルベンゼンスルホノチオエート (J. Med. Chem. 1995, 38, 2557, 0.25 g) の溶液を添加した。この反応物を、室温まで温めるために一晩放置し、次いで飽和塩化アンモニウム溶液の添加によってクエンチした。この混合物を、ジエチルエーテルで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し、そしてエバポレートした。酢酸エチル：イソヘキサン (3：7) で溶離するクロマトグラフィーによって、黄色オイルを得た (0.24 g)、MS (APCI) 500 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0113】

メタノール (2 ml) 中のこのオイル (0.24 g) の攪拌溶液に対して、濃塩酸 (0.25 ml) を添加した。2時間後、この反応物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加によってアルカリ性にした。この混合物を、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し、そしてエバポレートした。酢酸エチルで溶出するクロマトグラフィーに次いで、イソヘキサン：ジエチルエーテルとともに粉碎することによって、表題化合物を得た (0.105 g)。

融点：91～92℃

MS (+ve APCI) (M+H)<sup>+</sup> 386

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d-6) δ 0.92 (d, 6H)、1.46 (クインテット, 2H)、2.04～2.14 (m, 1H)、2.53 (d, 2H)、2.88 (t, 2H)、3.30～3.37 (m, 2H)、3.55 (s, 3H)、4.44 (t, 1H)、5.52 (s, 2H)、7.11 (s, 1H)、7.14 (d, 1H)、7.25～7.37 (m, 3H)、7.88 (s, 1H)。

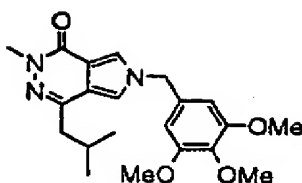
#### 【0114】

(実施例 21)

(2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)メチル-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン)

【0115】

【化49】



乾燥ジメチルホルムアミド (0.8 ml) 中の 2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン (実施例 18、工程 a、0.031 g)、3, 4, 5-トリメトキシベンジルクロリド (0.038 g)、および炭酸セシウム (0.090 g) の混合物を、16 時間攪拌し、次いで希塩酸で希釈した。この混合物を、酢酸エチルで抽出し、これをブラインで洗浄し、乾燥し、そして固体までエバポレートした。この固体を、シリカ上のクロマトグラフィー (ジクロロメタン/エタノール 9:1) によって精製して、2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-[3, 4, 5-トリメトキシフェニル]メチル-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オンを得た (0.033 g)。

融点: 154.5 ~ 155 °C

MS (+ve APCI) 386 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96 (6H, d)、2.14 (1H, m)、2.56 (2H, d)、3.73 (3H, s)、3.81 (6H, s)、3.84 (3H, s)、5.19 (2H, s)、6.37 (2H, s)、7.01 (1H, d (J=2.1 Hz))、7.50 (1H, d (J=1.8 Hz))。

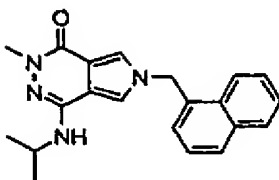
【0116】

(実施例 22)

(2, 6-ジヒドロ-2-メチル-6-(1-ナフタレニルメチル)-4-(1-メチルエチル)アミノ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン)

【0117】

【化50】



a) ジエチル 1-(1-ナフタレニルメチル)ピロール-3, 4-ジカルボキシレート

炭酸カリウム (5 g) に続いて 1-(クロロメチル)ナフタレン (4.60 g) をアセトン (50 ml) 中のジエチル 3, 4-ピロールジカルボキシレート (5.00 g) の溶液に添加した。この混合物を、室温にて 4 日間攪拌し、希塩酸 (100 ml) を添加し、そしてこの混合液をエーテル (2 × 100 ml) で抽出した。この有機抽出物を乾燥し、濾過し、そしてエバポレートし、固体として副題化合物を得た (7.62 g)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 (6 H, t)、4.27 (4 H, q)、5.49 (2 H, s)、7.21~7.28 (3 H, m)、7.46 (1 H, t)、7.50~7.57 (2 H, m)、7.80~7.93 (3 H, m)。

【0118】

b) 2, 3-ジヒドロ-2-メチル-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1, 4(6H)-ジオン

メチルヒドラジン (0.55 ml) を、エタノール (10 ml) 中のジエチル 1-(1-ナフタレニルメチル)ピロール-3, 4-ジカルボキシレート (1.00 g) の溶液に添加した。この混合物を、密閉管中で 200 °C にて 3 日間加熱した。この混合物をエバポレートし、そして残渣を、酢酸エチル：メタノール (

19 : 1) で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製した。この結果生じる固体を酢酸エチル (25 ml) 中に懸濁し、加熱して還流し、そして周囲温度まで冷却するために放置した。この表題化合物を濾過によって回収した (0.105 g)。

MS (+ve APCI) 306 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.33 (3H, s)、5.88 (2H, s)、7.32 (1H, d)、7.50~7.64 (5H, m)、7.94 (1H, d)、7.99 (1H, d)、8.19 (1H, d)、10.94 (1H, s, br)。

#### 【0119】

c) 4-クロロ-2,6-ジヒドロ-2-メチル-6-(1-ナフタレニルメチル) 1H-ピロロ [3,4-d] ピリダジン-1-オン

ホスホラスオキシクロリド (1 ml) 中の2,3-ジヒドロ-2-メチル-6-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピロロ [3,4-d] ピリダジン-1,4(6H)-ジオン (0.10 g) の懸濁液を30分間還流にて加熱し、次いで冷却するために放置した。この溶媒をエバポレートし、水 (25 ml) を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル (2×25 ml) で抽出した。この有機抽出物を乾燥し、濾過し、そしてエバポレートして副題化合物を得た (0.095 g)。

MS (+ve APCI) 324/326 ((M+H)<sup>+</sup>)

d) 2,6-ジヒドロ-2-メチル-6-(1-ナフタレニルメチル)-4-(2-プロピル) アミノ-1H-ピロロ [3,4-d] ピリダジン-1-オン

イソプロピルアミン (1 ml) を、エタノール (4 ml) 中の4-クロロ-2,6-ジヒドロ-2-メチル-6-(1-ナフタレニルメチル) 1H-ピロロ [3,4-d] ピリダジン-1-オン (0.095 g) の溶液に添加し、そしてこの混合物を、密閉管中で200℃にて3日間、次いで250℃にて24時間加熱した。この混合物をエバポレートし、そして残渣を酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィー、次いで酢酸エチル/イソヘキサンから再結晶によって精製し、表題化合物を得た (0.013 g)。

融点：221～222℃

MS (+ve APCI) 347 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.12 (6H, d)、3.39 (3H, s)、3.80～3.92 (1H, m)、5.86 (2H, s)、5.98 (1H, d)、7.34 (1H, d)、7.40 (1H, d)、7.44～7.60 (3H, m)、7.72 (1H, d)、7.95～8.01 (2H, m)、8.07～8.10 (1H, m)。

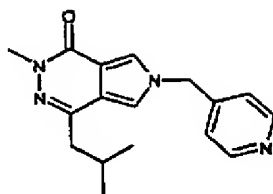
【0120】

(実施例23)

(2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(4-ピリジニル)メチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン)

【0121】

【化51】



a) 2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン

メチル4-(3-メチル-1-オキソブチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例1、工程b、7.8g) およびメチルヒドラジン (6ml) を還流にて18時間加熱した。この溶媒をエバポレートし、そしてこの残渣をジクロロメタン-エタノール (19:1) で溶出するクロマトグラフィーをして、副題化合物を砂色固体として得た (5.2g)。

MS (+ve APCI) ((M+H)<sup>+</sup>) 206

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.91 (d, 6H)、2.05～2.18 (m, 1H)、2.54 (d, 2H)、3.54 (s, 3H)、7.46 (t



, 1 H)、7.57 (t, 1 H)、12.51 (br s, 1 H)。

#### 【0122】

b) 2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(4-ピリジニル)メチル-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン

ジメチルホルムアミド(4.5 ml)中の、2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン(0.04 g、実施例23、工程a)、炭酸セシウム(0.2 g)、4-クロロメチルピリジンヒドロクロリド(0.035 g)を、18時間にわたって周期的に振盪した。この反応物を減圧にてエバポレートし、そして残渣を、ジクロロメタン：エタノール勾配で溶出する順相HPLCによって精製し、表題化合物を得た(0.024 g)。

融点：91～93℃

MS (+ve APCI) ((M+H)<sup>+</sup>) 297

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96 (d, 6 H)、2.07～2.20 (m, 1 H)、2.56 (d, 2 H)、3.73 (s, 3 H)、5.30 (s, 2 H)、6.98～7.01 (m, 3 H)、7.51 (d, 1 H)、8.61 (d, 2 H)。

#### 【0123】

以下の実施例を、2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン、炭酸セシウムおよび適切なハロゲン化ベンジルから、実施例23の方法の工程bに続いて調製および精製した。

#### 【0124】

#### 【表1】

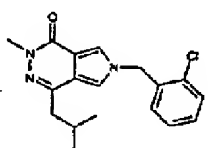
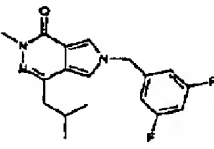
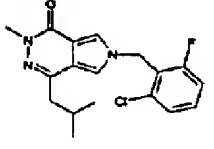
実施例	名称	融点、 °C	MS (+ve APCI) ((M+H) <sup>+</sup> )	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ
24	 6-(2-クロロフェニル)- メチル-2,6-ジヒドロ 2-メチル-4-(2- メチルプロピル)-1H- ピロロ[3,4-d]- ピリダジン-1-オン	102-104	330/332	0.97 (d, 6H), 2.06-2.19 (m, 1H), 2.56 (d, 2H), 3.72 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.96 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.22-7.34 (2H, m) 7.43 (1H, dd), 7.49 (1H, d)
25	 6-(3,5- ジフルオロフェニル)- メチル-2,6-ジヒドロ 2-メチル-4-(2- メチルプロピル)-1H- ピロロ[3,4-d]- ピリダジン-1-オン	172-174	332	0.97 (d, 6H), 2.06-2.20 (m, 1H), 2.56 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.60-6.68 (m, 2H), 6.79 (tt, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.48 (d, 1H)
26	 6-(2-クロロ-6- フルオロフェニル)-メチル- 2,6-ジヒドロ-2- メチル-4-(2- メチルプロピル)-1H- ピロロ[3,4-d]- ピリダジン-1-オン	124-126	348/350	0.96 (d, 6H), 2.07-2.20 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.44 (s, 2H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.55 (d, 1H).

表1の続き

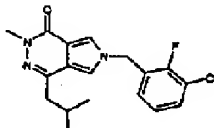
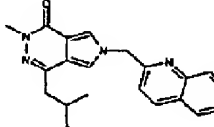
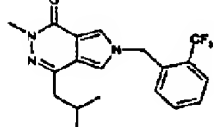
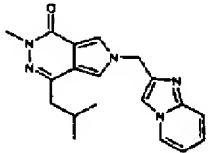
実施例	名称	融点、 °C	MS (+ve APCI) ((M+H) <sup>+</sup> )	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ
27 	6-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル-2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1H-ピロロ [3,4-d]-ピリダジン-1-オン	124-127	348/350	0.96 (d, 6H), 2.07-2.20 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 3.72 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.50 (d, 1H)
28 	2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(2-キリニルメチル)-1H-ピロロ [3,4-d]-ピリダジン-1-オン	141-143	347	0.95 (d, 6H), 2.07-2.20 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.74-7.83 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.13 (d, 1H)
29 	2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(2-トリフルオロメチルフェニル)メチル-1H-ピロロ [3,4-d]-ピリダジン-1-オン	127-129	364	0.96 (d, 6H), 2.06-2.20 (m, 1H), 2.56 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.74 (d, 1H)

表1の続き

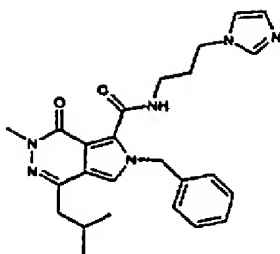
実施例	名称	融点、 °C	MS (+ve APCI) ((M+H) <sup>+</sup> )	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ
30 	2,6-ジヒドロ-6-(2-イミダゾール[1,2-a]-ピリジニル)メチル-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1H-ピロロ[3,4-d]-ピリダジン-1-オン	165-166	336	0.96 (d, 6H), 2.07-2.21 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 6.81 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 8.05 (dd, 1H)

(実施例 31)

(2, 6-ジヒドロ-N-[3-(1H-イミダゾリル)プロピル] 2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-1-オキソ-6-フェニルメチル-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン-5-カルボキシアミド)

【0125】

【化52】



a) 2, 6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-フェニルメチル-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-オン-5-カルボン酸

ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M、2.35 ml) を乾燥テトラヒドロフラン (10 ml) 中のジイソプロピルアミン (0.85 ml) の攪拌溶液に、窒

素下、0℃にて滴下して添加した。この反応物を、0℃にて30分間攪拌し、次いで-78℃まで冷却した。これに対して、乾燥テトラヒドロフラン（10ml）中の2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-(1-フェニルメチル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン（1.5g、実施例14の工程bのように調製される）の溶液を添加し、そして攪拌を30分間続けた。次いで、このアニオンを過剰の固体二酸化炭素に添加した。この反応物を、室温にて温めるために一晩放置し、次いで水の添加によってクエンチした。この混合物を、酢酸エチル中で抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し、そしてエバポレートして黄色オイルを得て、これを酢酸エチル：イソヘキサン（3：7）で溶出するクロマトグラフィーをして、副題化合物を黄色固体として得た（0.91g）。

融点：129～130℃

MS (+ve APCI) ((M+H)<sup>+</sup>) 340

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96 (d, 6H)、2.04～2.18 (m, 1H)、2.61 (d, 2H)、3.82 (s, 3H)、5.99 (s, 2H)、7.22～7.38 (m, 6H)、16.43 (s, 1H)。

#### 【0126】

b) 2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-フェニルメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン-5-カルボン酸、3-(1-イミダゾリル)プロピルアミド

ジメチルホルムアミド（3ml）中の、2,6-ジヒドロ-2-メチル-4-(2-メチルプロピル)-6-フェニルメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン-5-カルボン酸（0.04g）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（0.5ml、ジメチルホルムアミド中0.49M）、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド（0.5ml、ジメチルホルムアミド中0.47M）およびN-(3-アミノプロピル)イミダゾール（0.03g）の混合物を、48時間にわたって周期的に振盪した。この溶媒をエバポレートし、そして残渣を、ジクロロメタン：エタノール（19：1）で溶出するクロマトグラフィーをして表題化合物を得た（0.011g）。

MS (+ve APCI)  $(M+H)^+$  447

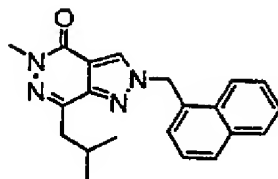
$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.98 (d, 6H)、2.12~2.20 (m, 3H)、2.62 (d, 2H)、3.40 (q, 2H)、3.82 (s, 3H)、4.15 (q, 2H)、6.05 (s, 2H)、7.10 (d, 2H)、7.20 (s, 1H)、7.30~7.40 (m, 5H)、8.61 (s, 1H)、11.81 (t, 1H)。

【0127】

(実施例32)

(2, 5-ジヒドロ-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリダジン-4-オン)

【化53】



a) エチル4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチノエート

n-ブチルリチウム (ヘキサン中2.5M、22.5ml) を、窒素下で乾燥テトラヒドロフラン (75ml) 中の新鮮なプロピオン酸エチル (6.0ml) に、外部冷却によって-68℃より低くに温度を維持しながら、攪拌しながら40分にわたって滴下して添加した。30分後、乾燥テトラヒドロフラン (15ml) 中のイソバレリルアルデヒド (6.5ml) を、-69℃より低くに温度を維持しながら、15分にわたって滴下した。1時間後、トリメチルシリルクロリド (10ml) を添加し、次いでこの反応物を室温まで温めるために放置した。水を添加し、この混合物を酢酸エチルで抽出し、これをブラインで洗浄し、乾燥し、そしてエバポレートして、エチル4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチノエートをオイルとして得た (9.5g)。

GC/MS (BSTMA後) EI: 241 (M-15)

b) エチル6-メチル-4-オキソ-2-ヘプチノエート

ジョーンズ試薬(三酸化クロムから、4 g)を、氷浴中でアセトン(30 ml)中のエチル4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチノエート(9.5 g)に、約10℃に温度を維持しながら、攪拌しながら滴下して添加した。0.5時間後、この反応物を水(300 ml)で希釈し、そしてジエチルエーテルで3度抽出した。この有機相をブラインで洗浄し、乾燥し、そしてエバポレートして、エチル6-メチル-4-オキソ-2-ヘプチノエートをオイルとして得た(7.0 g)。

GC/MS EI: 167 (M-15)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97 (6H, d)、1.30 (3H, t)、2.20 (1H, m)、2.51 (2H, d)、4.30 (2H, q)。

【0128】

c) エチル5-(3-メチル-1-オキソブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、およびエチル4-(3-メチル-1-オキソブチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

冷水浴中で、(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ヘキサン中2.0M、25 ml)を、窒素下で、乾燥テトラヒドロフラン(20 ml)中のエチル6-メチル-4-オキソ-2-ヘプチノエート(7.0 g)に攪拌しながらゆっくりと添加した。16時間後、この反応物をオイルまでエバポレートして、これをシリカ上でクロマトグラフィーを行い(酢酸エチル/イソヘキサン 1:2)、第1の溶出生成物である、エチル5-(3-メチル-1-オキソブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを得た(2.33 g)。

融点: 105~107℃

MS (+ve APCI) 225 ((M+H)<sup>+</sup>)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99 (6H, d)、1.38 (3H, t)、2.25 (1H, m)、3.07 (2H, d)、4.35 (2H, q)、8.12 (1H, s)、11.5 (1H, br)。

第2の溶出生成物は、エチル4-(3-メチル-1-オキソブチル)-1H-ピ

ラズール-5-カルボキシレートであった (1.22 g)。

融点: 61~62℃

MS (+ve AP CI) 226 ( $(M+H)^+$ )

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 (6H, d)、1.42 (3H, t)、2.23 (1H, m)、2.79 (2H, d)、4.46 (2H, q)、8.09 (1H, s)、12.55 (1H, br)。

#### 【0129】

d) エチル 3-(3-メチル-1-オキソブチル)-1-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピラズール-4-カルボキシレート

乾燥ジメチルホルムアミド (15 ml) 中の、エチル 5-(3-メチル-1-オキソブチル)-1H-ピラズール-4-カルボキシレート (0.75 g)、1-ナフタレンメチルクロリド (0.6 g)、および炭酸セシウム (1.25 g) を、窒素下で24時間攪拌し、次いで希塩酸を添加した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、これをブラインで洗浄し、乾燥し、そしてエバポレートして副題化合物をゴム状物として得た。

MS AP+ve 365 ( $M+1$ )

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 (6H, d)、1.26 (3H, t)、2.21~2.37 (1H, m)、2.92 (2H, d)、4.21 (2H, q)、5.77 (2H, s)、7.39~7.57 (2H, m)、7.50 (1H, d)、7.61 (1H, s)、7.80~7.95 (2H, m)、7.95 (1H, d)。

#### 【0130】

e) 2,5-ジヒドロ-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)-4H-ピラズロ[3,4-d]ピリダジン-4-オン  
エタノール (20 ml) 中の、エチル 3-(3-メチル-1-オキソブチル)-1-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピラズール-4-カルボキシレート (1.8 g) およびメチルヒドラジン (0.6 g) を還流下で16時間加熱した。この溶液を冷却し、そして固体までエバポレートして、これをシリカ上でのクロマトグラフィー (酢酸エチル: イソヘキサン 2:3) によって精製し、次い



で酢酸エチル／シクロヘキサンから結晶化して、2,5-ジヒドロ-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリダジン-4-オン(0.43g)を得た。

融点: 166~167℃

MS (+ve APCI) 347 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.02 (6H, d)、2.38 (1H, m)、2.82 (2H, d)、3.71 (3H, s)、5.97 (2H, s)、7.35~7.50 (4H, m)、7.86 (1H, s)、7.86 (1H, d)、7.91 (1H, d)、7.93 (1H, d)。

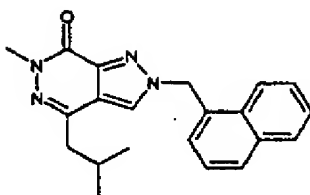
【0131】

(実施例33)

(2,6-ジヒドロ-6-メチル-4-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)-7H-ピラゾロ[3,4-d]ピリダジン-7-オン)

【0132】

【化54】



a) エチル 4-(3-メチル-1-オキソブチル)-1-(1-ナフタレニルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

エチル 4-(3-メチル-1-オキソブチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(実施例32、工程c; 0.62g)、1-ナフタレニルメチルクロリド(0.53g)、および炭酸セシウム(1.1g)を、乾燥ジメチルホルムアミド(8ml)中で48時間攪拌し、次いで希塩酸を添加した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、これをブラインで洗浄し、乾燥し、そしてエバポレート

して、エチル 4- (3-メチル-1-オキソブチル) -1- (1-ナフタレニルメチル) -1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを得た (0.15 g)。

MS (+ve APCI) 365 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (6H, d)、1.43 (3H, t)、2.12 (1H, m)、2.66 (2H, d)、4.47 (2H, q)、5.80 (2H, s)、7.50 (1H, s)、7.4~7.6 (4H, m)、7.8~7.9 (3H, m)。

#### 【0133】

b) 2, 6-ジヒドロ-6-メチル-4- (2-メチルプロピル) -2- (1-ナフタレニルメチル) -7H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリダジン-7-オン)

エタノール (2 ml) 中の、エチル 4- (3-メチル-1-オキソブチル) -1- (1-ナフタレニルメチル) -1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (0.15 g) およびメチルヒドラジン (0.1 ml) の混合物を還流にて18時間加熱した。この反応物を水で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。この有機相をブレインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。この残渣をジクロロメタン：エタノール (19：1) で溶出するクロマトグラフィーを行い、表題化合物を得た (0.08 g)。

融点：163~164℃

MS (+ve APCI) ((M+H)<sup>+</sup>) 347

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85 (d, 6H)、1.89~2.03 (m, 1H)、2.44 (d, 2H)、3.80 (s, 3H)、6.03 (s, 2H)、7.46~7.55 (m, 5H)、7.90~7.96 (m, 3H)。

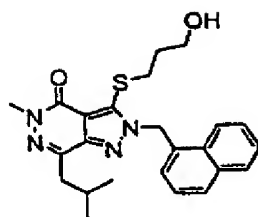
#### 【0134】

(実施例34)

(2, 5-ジヒドロ-3- [ (3-ヒドロキシプロピル) チオ] -5-メチル-7- (2-メチルプロピル) -2- (1-ナフタレニルメチル) -4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリダジン-4-オン)

【0135】

【化55】



リチウムジイソプロピルアミド（テトラヒドロフラン中0.4 M、2.0 ml）を、窒素下-78℃にて攪拌される乾燥テトラヒドロフラン（7 ml）中の、2,5-ジヒドロ-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリダジン-4-オン（0.17 g）およびS-[3-{[(1,1-ジメチルエチル)-ジメチルシリル]オキシ}プロピル]-4-メチルベンゼンスルホノチオエート、（J. Med. Chem. 1995, 38, 2557, 0.34 g）の溶液にゆっくりと添加した。3時間後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、そしてこの混合物を周囲温度まで温めるために放置し、次いで酢酸エチルで抽出した。この有機相をブラインで洗浄し、乾燥し、そしてオイルまでエバポレートした（0.4 g）。このオイルをアセトニトリル（7 ml）に溶解し、フッ化水素酸（40%、0.4 ml）で処理した。16時間後、過剰の炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチルで抽出し、次いでこれをブラインで洗浄し、乾燥し、そしてエバポレートした。この残渣をシリカ上でのクロマトグラフィー（酢酸エチル：イソヘキサン 2：1）によって精製して固体を得た。これをシクロヘキサン／酢酸エチルから結晶化して、2,5-ジヒドロ-3-[(3-ヒドロキシプロピル)チオ]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリダジン-4-オンを得た（0.135 g）。

融点：141～142℃

MS (+ve APCI) 437 ( $(M+H)^+$ )

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97 (6H, d)、1.76 (2H, クインテット)、2.30 (1H, m)、2.76 (2H, d)、3.27 (2H, t)、3.43 (1H, t)、3.76 (3H, s)、3.80 (2H, q)、6.18 (2H, s)、6.88 (1H, d)、7.3~7.6 (3H, m)、7.81 (1H, d)、7.90 (1H, d)、8.27 (1H, d)。

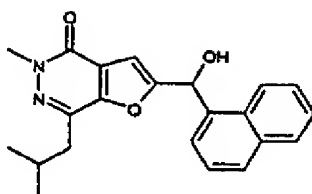
【0136】

(実施例35)

(2-[1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)フロ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)オン)

【0137】

【化56】



a) 2-(1-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フラン-3-カルボン酸

3-フラン酸 (2.85 g) を、テトラヒドロフラン (50 ml) 中に溶解し、そして $-78^{\circ}\text{C}$ まで冷却した。テトラヒドロフラン (100 ml) 中のリチウムジイソプロピルアミド (5.6 mmol) の溶液を滴下して添加し、そしてこの混合物を15分間攪拌した。テトラヒドロフラン (15 ml) 中の3-メチルブタナール (3.0 ml) の溶液を滴下して添加した。この反応混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ にて1時間攪拌し、次いで周囲温度まで温めるために放置した。この混合物を水中に注ぎ、水相を2 M塩酸で酸性化し、そしてこの混合物を酢酸エチルで2回抽出した。この有機相をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。ジクロロメタン：酢酸エチル：酢酸 (160 : 40 : 1) で溶出するクロ

マトグラフィーによって、副題化合物を得た (2.75 g)。

MS (−ve APCI) 197 ( $(M-H)^{-}$ )

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0.96 (6H, m)、1.62~1.89 (3H, m)、5.12 (1H, dd)、6.73 (1H, d)、7.32 (1H, d)。

### 【0138】

b) トリメチルシリルメチル 2-(1-ヒドロキシ-3-メチルブチル) フラン-3-カルボキシレート

2-(1-ヒドロキシ-3-メチルブチル) フラン-3-カルボン酸 (800 mg) を、ジクロロメタン (30 ml) に溶解し、そしてトリメチルシリルジアゾメタン (ヘキサン中 2M、2.1 ml) の溶液を添加した。この混合物を 20 時間攪拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、そして塩酸で 2 回洗浄した。この有機相をブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。ジエチルエーテル：イソヘキサン (1:1) で溶出するクロマトグラフィーによって、副題化合物を得た (435 mg)。

MS (+ve APCI) 267 ( $(M-Me)^{+}$ )

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0.12 (9H, s)、0.95 (6H, dd)、1.60~1.88 (3H, m)、3.96 (2H, s)、4.37 (1H, d)、5.01 (1H, m)、6.64 (1H, d)、7.26 (1H, d)。

### 【0139】

c) トリメチルシリルメチル 2-(3-メチル-1-オキソブチル) フラン-3-カルボキシレート

ジメチルスルホキシド (125  $\mu$ l) を、ジクロロメタン (10 ml) に溶解し、そして−78℃まで冷却した。オキサリルクロリド (80  $\mu$ l) を滴下して添加し、そしてこの混合物を 15 分間攪拌した。ジクロロメタン (10 ml) 中のトリメチルシリルメチル 2-(1-ヒドロキシ-3-メチルブチル) フラン-3-カルボキシレート (200 mg) を添加し、そしてこの混合物を 20 分間攪拌した。トリエチルアミン (0.49 ml) を添加した。この混合物を 20 分間攪拌し、次いで周囲温度まで温めるために放置した。この混合物を水上に注ぎ、

次いで酢酸エチルで3回抽出した。この有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートして副題化合物を得た(170 mg)。

MS (+ve APCI) 283 ( $(M+H)^+$ )。

【0140】

d) 5-メチル-7-(2-メチルプロピル)フロ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)オン

トリメチルシリルメチル2-(3-メチル-1-オキソブチル)フラン-3-カルボキシレート(170 mg)およびメチルヒドラジン(40  $\mu$ l)をキシレン(10 ml)中で合わせ、そしてこの混合物を還流下で5時間加熱した。この混合物を周囲温度まで冷却するために放置し、水上に注ぎ、次いで酢酸エチルで2回抽出した。この合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。イソヘキサン:酢酸エチル(3:2)で溶出するクロマトグラフィーによって、副題化合物を得た(49 mg)。

MS (+ve APCI) 207 ( $(M+H)^+$ )

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 (6H, d)、2.12~2.26 (1H, d)、2.73 (2H, d)、3.84 (3H, s)、7.05 (1H, d)、7.65 (1H, d)。

【0141】

e) 2-[1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)フロ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)オン

5-メチル-7-(2-メチルプロピル)フロ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン(105 mg)をテトラヒドロフラン(5 ml)に溶解し、そして-78℃まで冷却した。テトラヒドロフラン(1M、0.56 ml)中のリチウムジイソプロピルアミドをこの溶液に添加し、そしてこの混合物を30分間攪拌した。1-ナフトアルデヒド(80  $\mu$ l)を添加し、そしてこの反応物を30分間攪拌し、次いで周囲温度まで温めるために放置した。この混合物を水上に注ぎ、そして酢酸エチルで3回抽出した。この合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。イソヘキサン:酢酸エチル(1:1)で溶出するクロマトグラフィーによって、表題化合物を得た(50 mg)。

融点：110～112℃

MS (+ve APCI) 363 ( $(M+H)^+$ )

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (6H, dd)、2.04～2.18 (1H, m)、2.67 (2H, d)、2.81 (1H, d)、3.79 (3H, s)、6.66 (1H, d)、6.73 (1H, s)、7.48～7.53 (3H, m)、7.65 (1H, d)、7.87～7.91 (2H, m)、8.04～8.06 (1H, m)。

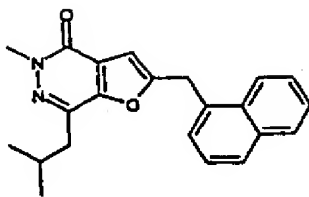
【0142】

(実施例36)

(5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフタレニルメチル)フロ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)オン)

【0143】

【化57】



2-[1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)フロ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)オン(68mg)をジクロロメタン(3ml)中に溶解した。トリフルオロ酢酸(1ml)およびトリエチルシラン(1ml)を添加し、そしてこの混合物を24時間攪拌した。この混合物を2Mの水酸化ナトリウム溶液に注ぎ、ついで酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。イソヘキサン：酢酸エチル(1：1)で溶出するクロマトグラフィーにより表題化合物を得た(52mg)。

融点：73～75℃

MS (+veAPCI) 347 ( $(M+H)^+$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (6H, d)、2.08~2.22 (1H, m)、2.69 (2H, d)、3.79 (3H, s)、4.56 (2H, s)、6.50 (1H, s)、7.37~7.53 (4H, m)、7.81~7.99 (3H, m)。

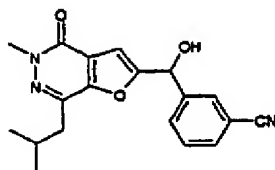
【0144】

(実施例37)

(2-[1-ヒドロキシ-1-(3-シアノフェニル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)フロ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)オン)

【0145】

【化58】



実施例35の工程eの方法に従い、5-メチル-7-(2-メチルプロピル)フロ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン(実施例35工程d)および3-シアノベンズアルデヒドから調製した。

融点：106~108℃

MS (+veAPCI) 338 ( $(M+H)^+$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (6H, d)、2.04~2.18 (1H, m)、2.67 (2H, d)、3.30 (1H, d)、3.81 (3H, s)、6.00 (1H, d)、6.81 (1H, s)、7.52 (1H, t)、7.67 (2H, m)、7.81 (1H, s)。

【0146】

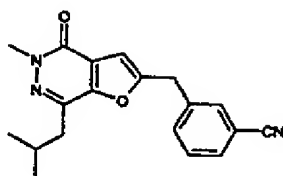


(実施例 38)

(2-(3-シアノフェニル)メチル-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)フロ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)オン)

【0147】

【化59】



実施例 36 の方法に従い、2-[1-ヒドロキシ-1-(3-シアノフェニル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)フロ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)オンから調製した。

融点：76～78℃

MS (+veAPCI) 322 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (6H, d)、2.13 (1H, m)、3.68 (2H, d)、3.82 (3H, s)、4.17 (2H, s)、6.68 (1H, s)、7.44～7.52 (2H, m)、7.58～7.60 (2H, m)。

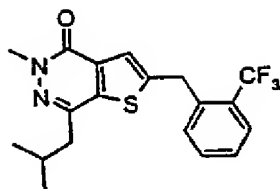
【0148】

(実施例 39)

(2-(2-トリフルオロメチルフェニル)メチル-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)オン)

【0149】

【化60】



テトラヒドロフラン／ヘキサン（２：１、１６ｍｌ）中のリチウムジイソプロピルアミド（１１．３ｍｍｏｌ）溶液をテトラヒドロフラン（２０ｍｌ）中の５－メチル－７－（２－メチルプロピル）チエノ〔２，３－ｄ〕ピリダジン－４（５Ｈ）－オン（実施例６工程ｂ、１．００ｇ）溶液に窒素下、－７８℃で滴下した。５分後、２－トリフルオロメチルベンズアルデヒド（１．５７ｇ）を添加した。この混合物を－７８℃で３時間攪拌し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（５０ｍｌ）を添加し、そしてこの混合物を室温に温め、そして酢酸エチル（５０ｍｌ）で抽出した。この有機抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で２回、次いでブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濾過してエバポレートした。その残渣をトリフルオロ酢酸（５ｍｌ）中に溶解して、そしてトリエチルシラン（２ｍｌ）を添加した。２４時間後、さらなるトリフルオロ酢酸（５ｍｌ）およびトリエチルシラン（２ｍｌ）を添加した。さらに３日後、この混合物を水（５０ｍｌ）で希釈し、そして酢酸エチル（５０ｍｌ）で抽出した。この有機抽出液を１Ｍの水酸化ナトリウム溶液で２回洗浄し、次いでブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。その残渣を酢酸エチル／イソヘキサンの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィー、続いて、ジクロロメタン／エタノール勾配の溶出、次いで酢酸エチル／イソヘキサンの勾配の溶出を用いる分取順相ＨＰＬＣにより精製し、表題化合物を得た（０．０５５ｇ）。

融点：１１２～１１４℃

MS（＋veAPCI）３８１（（M＋H）<sup>+</sup>）

<sup>1</sup>HNMR（CDCl<sub>3</sub>）δ ０．９７（６H，d）、２．１２～２．２４（１H，m）、２．５９（２H，d）、３．８１（３H，s）、４．４１（２H，s）、

7.35～7.43 (3H, s)、7.53 (1H, t)、7.70 (1H, d)。

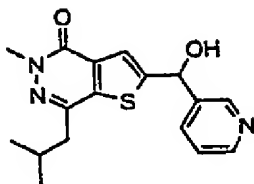
【0150】

(実施例40)

(2-[(1-ヒドロキシ-1-ピリジン-3-イル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)オンヒドロクロリド)

【0151】

【化61】



実施例14の手順に従い、5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン(実施例6工程b1.00g)および3-ピリジンカルボキシアルデヒド(pyridinecarboxaldehyde)(0.96g)との反応により、遊離塩基として粗表題化合物を得た。この物質を酢酸エチル/エタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いでエーテル(50ml)中に溶解し、1,4-ジオキサン(0.5ml)中の4Mの塩化水素で処理した。沈殿した固体を回収し、そして真空中で乾燥して表題化合物を得た(0.06g)。

融点: 154～156℃

MS(+veAPCI) 330((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.96(6H, d)、1.39(1H, s)、2.10～2.24(1H, m)、2.59(2H, d)、3.80(3H, s)、6.16(1H, s)、7.32(1H, dd)、7.43(1H, s)、

7. 81 (1H, dt)、8. 55 (1H, dd)、8. 68 (1H, d)。

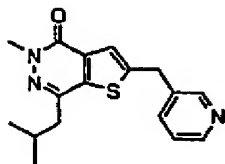
【0152】

(実施例41)

(5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(3-ピリジニルメチル)  
チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン)

【0153】

【化62】



実施例43bの手順に従い、2-[(1-ヒドロキシ-1-ピリジン-3-イル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オンヒドロクロリド(実施例40、0.54g)から調製した。粗生成物を酢酸エチル：メタノール：水性アンモニア溶液(99：0：1、94：5：1、次いで89：10：1)で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、続いてエーテルで粉砕して表題化合物を得た(0.30g)。

融点：118～119℃

MS (+veAPCI) 314 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96 (6H, d)、2.13～2.22 (1H, m)、2.59 (2H, d)、3.81 (3H, s)、4.25 (2H, s)、7.28 (1H, dd)、7.43 (1H, s)、7.57 (1H, d)、8.54～8.57 (2H, m)。

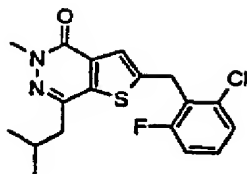
【0154】

(実施例42)

(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン)

【0155】

【化63】



実施例14の手順に従い、5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン(実施例6工程b1, 0.0g)および2-クロロ-6-フルオロベンズアルデヒド(0.96g)から調製した。粗生成物をジクロロメタン/エタノールの勾配で溶出する分取順相HPLCにより精製し、続いてイソヘキサンから再結晶して表題化合物を得た(0.07g)。

融点: 85~86℃

MS (+veAPCI) 365/367 ((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.97 (6H, d), 2.15~2.24 (1H, m), 2.59 (2H, d), 3.80 (3H, s), 4.39~4.40 (2H, s), 7.01~7.08 (1H, m), 7.19~7.26 (2H, m), 7.42 (1H, s)。

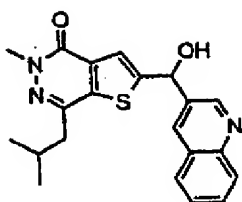
【0156】

(実施例43)

(2-[(1-ヒドロキシ-1-キノリン-3-イル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン)

【0157】

【化64】



実施例14の手順に従い、5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン(実施例6工程b、1.00g)および3-キノリンカルボキシアルデヒド(quinolinecarboxaldehyde)(1.06g)から調製した。粗生成物を酢酸エチル：トリエチルアミン(99：1)次いで酢酸エチル／メタノール／トリエチルアミン(89：10：1)で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を油状物として得た(0.50g)。

MS(+veAPCI)380((M+H)<sup>+</sup>)。

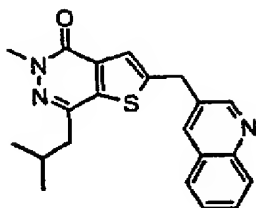
#### 【0158】

(実施例44)

(5-メチル-7-(2-メチルプロピル)-2-(3-キノリニルメチル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オンヒドロクロリド)

#### 【0159】

【化65】



塩化チオニル(0.10ml)をジクロロメタン(8ml)中の2-[(1-

ヒドロキシ-1-キノリン-3-イル)メチル]-5-メチル-7-(2-メチルプロピル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン溶液に室温で添加した。3時間後、この溶液をエバポレートした。その残渣を酢酸エチル(15ml)中に溶解した。トリエチルアミン(0.50ml)を添加して、そしてこの溶液を炭素上のパラジウム(5%、0.035g)で20時間水素化した。この混合物を濾過し、そして触媒を酢酸エチル(50ml)で洗浄した。この濾液を水で洗浄し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回、次いでブラインで洗浄した。この有機相を乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣を酢酸エチル：イソヘキサン：トリエチルアミン(50：50：1、66：33：1次いで100：0：1)で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた油状物をエーテル(50ml)に溶解して、そして1,4-ジオキサン(0.5ml)中の4Mの塩化水素で処理した。沈殿した固体を回収し、そして真空中で乾燥し、表題化合物を得た(0.09g)。

融点>230℃(分解)

MS(+veAPCI)364((M+H)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.90(6H, d)、2.06~2.15(1H, m)、2.58(2H, d)、3.68(3H, s)、4.66(2H, d)、7.60(1H, s)、7.78(1H, t)、7.95(1H, t)、8.14~8.20(2H, m)、8.74(1H, s)、9.18(1H, s)。

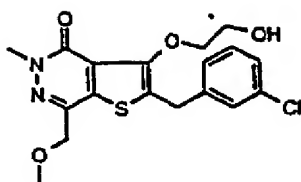
#### 【0160】

(実施例45)

(2-(3-クロロフェニル)メチル-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-7-(メトキシメチル)-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン)

#### 【0161】

【化66】



a) メチル5-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシチオフェン-3-カルボキシレート

4-オキソテトラヒドロチオフェン-3-カルボキシレート (18.5 g) および3-クロロベンズアルデヒド (48.5 g) を15分間ピペリジン (4 ml) と共に100℃で加熱し、次いで室温に冷却した。得られた黄色の固体をメタノール (300 ml) 中で18時間攪拌し、回収した。この黄色の固体をエタノール (300 ml) およびジクロロメタン (200 ml) 中で懸濁し、パラートルエンスルホン酸 (10 g) を添加し、そしてこの懸濁液を48時間、加熱還流した。この反応混合物を冷却し、次いで濃縮した。残渣をイソヘキサン：ジクロロメタン (10：1) で溶出するクロマトグラフィーにより精製し、副表題化合物を得た (22.32 g)。

MS (+veAPCI) ( $(M+H)^+$ ) 283/5

$^1\text{H}$ NMR (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  3.79 (3H, s)、4.08 (2H, s)、7.04 (1H, s)、7.33~7.39 (1H, m)、7.45~7.57 (2H, m)、7.65 (1H, s)、10.76 (1H, s)。

#### 【0162】

b) メチル5-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-{2-[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシエトキシ}チオフェン-3-カルボキシレート

メチル5-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシチオフェン-3-カルボキシレート (11 g)、炭酸カリウム (5.45 g) および(2-ブromoエトキシ) (1,1-ジメチルエチル)ジメチルシラン (10 g) の混合物



をアセトン（250 ml）中に溶解し、そして36時間、加熱還流し、次いで冷却した。この混合物を濾過し、濃縮し、そして酢酸エチル：イソヘキサン（10：1）で溶出するクロマトグラフィーにより精製し、副表題化合物を得た（8 g）。

MS（+ve APCI）（ $(M+H)^+$ ）442/4。

#### 【0163】

c) 5-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-{2-[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシエトキシ}チオフェン-3-カルボン酸

メチル5-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-{2-[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシエトキシ}チオフェン-3-カルボキシレート（10.2 g）を1Mの水酸化リチウム（50 ml）、メタノール（50 ml）およびテトラヒドロフラン（150 ml）の混合物中に溶解し、そして18時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして残渣をジクロロメタンと2Mの塩酸との間に分配した。この有機層を回収し、乾燥し、そして濾過した。t-ブチルジメチルシリルクロリド（7 g）およびイミダゾール（3.1 g）をこの溶液に添加し、そしてこの混合物を72時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、そして残渣をメタノール中に溶解した。炭酸カリウム（5 g）をこの溶液に添加し、そしてこの懸濁液を3分間勢いよく攪拌し、次いで濾過し、そして濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、2Mの塩酸で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして濃縮した。この残渣をイソヘキサン：酢酸エチル：酢酸（10：1：1）で溶出するクロマトグラフィーにより精製し、副表題化合物を得た（4.2 g）。

MS（-ve APCI）（ $(M-Me)^-$ ）427/9。

#### 【0164】

d) 2-[(3-クロロフェニル)メチル]-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-7-(メトキシメチル)-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

ヘキサン（1 ml）中の2.0Mのブチルリチウムをテトラヒドロフラン（3 ml）で希釈し、そして-20℃に冷却した。テトラヒドロフラン中の5-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-{2-[(1,1-ジメチルエチル)-ジ

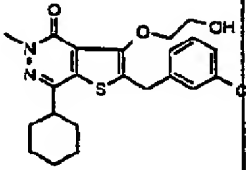
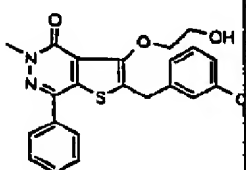
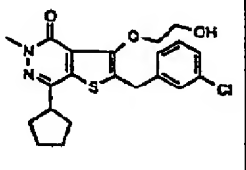
メチルシリル] オキシエトキシ| チオフェン-3-カルボン酸 (1 M 溶液の 1 ml) をゆっくりと添加した。この溶液を 10 分間攪拌し、次いでテトラヒドロフラン (1 ml) 中の 1 mmol の 2, N-ジメトキシ-N-メチルアセトアミドを添加した。この溶液を 10 分間攪拌し、次いで塩化アンモニウム溶液 (5 ml) に添加した。この反応混合物を大気圧で 18 時間エバポレートした。残渣をジクロロメタンに溶解し、そして水で 2 回洗浄した。溶媒をエバポレートし、ついで残渣をエタノール (5 ml) に溶解した。この溶液にメチルヒドラジン (92 mg) を添加した。得られた溶液を 4 時間加熱還流した。この反応混合物を冷却し、そして溶媒をエバポレートした。イソヘキサン：酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製し、この表題化合物を得た (4 mg)。

MS (+veAPCI) 395/397 (M+H)

$^1\text{H}$ NMR (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  3.33 (3H, s)、3.76 (3H, s)、3.80~3.84 (2H, br)、4.12 (2H, s)、4.13~4.16 (2H, m)、4.88 (2H, s)、7.07~7.98 (4H, m)。以下の化合物を、適切な N, O-ジメチルヒドロキシルアミドを用いて実施例 44 の方法に従い生成した。

【0165】

【表 2】

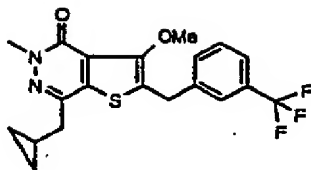
実施例	名称	MS (+ve APCI) ((M+H) <sup>+</sup> )	<sup>1</sup> H NMR (DMSO d-6) δ
46 	2-[(3- クロロフェニル)- メチル]-7- シクロヘキシル-3-(2- ヒドロキシエトキシ)-5- メチルチエノ [2,3- d] ピリダジン 4(5H)- オン	433/435	1.19-1.88 (10H, m), 2.52-2.62 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.82 (2H, bs), 4.11 (2H, s), 4.14-4.17 (2H, m), 7.06-7.09 (4H, m)
47 	2-[(3- クロロフェニル)- メチル]-3-(2- ヒドロキシエトキシ)-5- メチル-7- フェニルチエノ [2,3- d] ピリダジン 4(5H)- オン	427/429	3.86 (3H, s), 2.82- 2.86 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.18-4.21 (2H, m), 7.14-7.17 (2H, m), 7.40-7.43 (4H, m), 7.67-7.71 (3H, m)
48 	2-[(3- クロロフェニル)- メチル]-7- シクロフェニル-3-(2- ヒドロキシエトキシ)-5- メチルチエノ [2,3- d] ピリダジン 4(5H)- オン	419/421	0.76-0.86 (4H, m), 1.73-1.86 (5H, m), 3.74 (3H, s), 3.02- 3.13 (2H, m), 4.11 (2H, s), 4.13-4.18 (2H, m), 7.06-7.11 (4H, m)

## (実施例 49)

(7-シクロプロピルメチル-3-メトキシ-5-メチル-[(3-トリフル  
オロメチルフェニル)メチル]チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4 (5H)-  
オン)

【0166】

【化67】



a) ブチル5-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-4-ヒドロキシチオフェン-3-カルボキシレート

メチル4-オキソテトラヒドロチオフェン-3-カルボキシレート (3.2 g) および3-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (10.6 g) をピペリジン (170 ml) と共に15分間、100℃で加熱し、次いで室温に冷却した。得られた黄色の固体をメタノール (150 ml) 中で18時間攪拌し、次いで回収した。この黄色の固体をブタノール (150 ml) 中にパラートルエンスルホン酸 (10 g) と共に懸濁し、48時間、加熱還流した。この反応混合物を濃縮し、そしてイソヘキサン：ジクロロメタン (10：1) で溶出するクロマトグラフをして、副表題化合物を得た (2.5 g)。

MS (+veAPCI) ( $(M+H)^+$ ) 359。

【0167】

b) ブチル4-メトキシ-2-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]チオフェン-3-カルボキシレート

ブチル5-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-4-ヒドロキシチオフェン-3-カルボキシレート (2.5 g) をアセトン (50 ml) 中に溶解した。炭酸カリウム (1 g) およびヨウ化メチル (0.454 ml) を添加し、そしてこの混合物を18時間、加熱還流した。次いでこの反応混合物を冷却し、次いで濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解して、水で洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートした。その残渣をイソヘキサン：酢酸エチル (40：1)

で溶出するクロマトグラフィーにより精製し、副表題化合物を得た (1.75 g)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.92 (3H, t)、1.34~1.47 (2H, m)、1.61~1.70 (2H, m)、3.72 (3H, s)、4.18 (2H, s)、4.21 (2H, d)、7.55~7.62 (4H, m)、8.10 (1H, s)。

#### 【0168】

c) 4-メトキシ-5-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]チオフェン-3-カルボン酸

ブチル4-メトキシ-2-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]チオフェン-3-カルボキシレート (1.75 g) を1Mの水酸化リチウム (10 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびメタノール (10 ml) の混合物中に溶解し、そしてこの溶液を18時間攪拌した。この反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチル中に再溶解し、次いで2Mの塩酸で洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮し、白色の固体として副表題化合物を得た (1.25 g)。

MS (−ve APCI) ( $(\text{M}-\text{H})^-$ ) 315

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.71 (3H, s)、4.16 (2H, s)、7.54~7.61 (4H, m)、8.04 (1H, s)、12.64 (1H, s)。

#### 【0169】

d) 2-(2-シクロプロピルアセチル)-4-メトキシ-5-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]チオフェン-3-カルボン酸

ヘキサン (1.75 ml) 中の2Mのブチルリチウムを、テトラヒドロフラン (30 ml) 中の4-メトキシ-5-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]チオフェン-3-カルボン酸 (500 mg) 溶液に−78℃でゆっくり添加した。得られた赤色の溶液を20分間攪拌し、次いでテトラヒドロフラン (3 ml) 中の2-シクロプロピル-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド (229 mg) を添加した。この混合物を−78℃で20分間攪拌した。次いで室温に温めた。5時間後水を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチルで抽出した。有機

相を乾燥し、そして濃縮した。残渣をイソヘキサン：エーテル：酢酸（10：10：1）で溶出するクロマトグラフィーにより精製し、副表題化合物を得た（177mg）。

MS (+veAPCI) ( $(M+H)^+$ ) 399

$^1\text{H NMR}$  (DMSO  $d-6$ )  $\delta$  0.91~1.44 (2H, m)、0.44~0.49 (2H, m)、0.94~1.14 (1H, m)、2.66 (2H, d)、3.77 (3H, s)、4.26 (2H, s)、7.56~7.66 (3H, m)、7.69 (1H, s)、13.66 (1H, bs)。

#### 【0170】

e) 7-シクロプロピルメチル-3-メトキシ-5-メチル-2-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

2-(2-シクロプロピルアセチル)-4-メトキシ-5-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]チオフェン-3-カルボン酸(8.65g)をエタノール(125ml)に溶解した。この溶液にメチルヒドラジン(2.34ml)を添加し、そしてこの混合物を18時間、加熱還流した。反応混合物を冷却し、次いで濃縮した。この残渣を酢酸エチルと2Mの塩酸との間で分配した。この有機層を回収し、乾燥し、濾過し、そして濃縮して、表題化合物を得た(8.8g)。

MS (+veAPCI) ( $(M+H)^+$ ) 409

$^1\text{H NMR}$  (DMSO  $d-6$ )  $\delta$  0.22 (2H, m)、0.48 (2H, m)、1.00~1.10 (1H, m)、2.61 (2H, d)、3.69 (3H, s)、3.88 (3H, s)、4.33 (2H, s)、7.55~7.64 (3H, m)、7.69 (1H, s)。

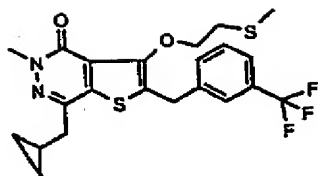
#### 【0171】

(実施例50)

(7-シクロプロピルメチル-5-メチル-3-[2-(メチルチオ)エトキシ]-2-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン)

【0172】

【化68】



a) 7-シクロプロピルメチル-3-ヒドロキシ-5-メチル-2-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

7-シクロプロピルメチル-3-メトキシ-5-メチル-2-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4(5H)-オン(8.8g)をジクロロメタン(250ml)に溶解し、そして-15℃に冷却した。ジクロロメタン中の三臭化ホウ素(1M、24ml)を添加した。この反応系を室温に温め、72時間攪拌した。水を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチルで溶出した。この酢酸エチルを乾燥し、濾過し、そして濃縮した。この残渣をイソヘキサン：エーテル(1：1)で溶出するクロマトグラフィーにより精製し、次いでイソヘキサンから再結晶し、副表題化合物を得た(4.5g)。

融点：92～93℃

MS(+veAPCI)( $(M+H)^+$ ) 395

$^1\text{H}$ NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0.21～0.23(2H, m)、0.48～0.50(2H, m)、1.04～1.08(1H, m)、2.60(2H, d)、3.67(3H, s)、4.26(2H, s)、7.56～7.64(3H, m)、7.67(1H, s)、9.27(1H, s)。

【0173】

b) 7-シクロプロピルメチル-5-メチル-3-[2-(メチルチオ)エト

キシ] - 2 - [(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン

乾燥テトラヒドロフラン(5 ml)に、テトラヒドロフラン中の1M トリフェニルホスフィン(0.64 ml)続いて、テトラヒドロフラン中の1M ジエチルジアゾジカルボキシレート(0.64 ml)次いで、テトラヒドロフラン中の1M 2, 6-ジ-tert-ブチルフェノール(0.64 ml)を添加した。この混合物を5分間、混合し、次いでテトラヒドロフラン中の0.5M 2-(メチルチオ)エタノール(1.28 ml)を添加した。次いでこの溶液を5分間、混合した。7-シクロプロピルメチル-3-ヒドロキシ-5-メチル-2-[(3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]チエノ[2, 3-d]ピリダジン-4(5H)-オン(1 mlのテトラヒドロフラン中248 mg)を添加し、そしてこの溶液を24時間に渡って周期的に混合した。この溶液を18時間大気に曝し、次いでイソヘキサン/酢酸エチルの勾配で溶出するクロマトグラフィーで精製して表題化合物を得た(77 mg)。

MS (ESI+, TOF) ((M+H)<sup>+</sup>) 測定値: 469.1241; 理論値: 469.1231

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d-6) δ 0.21~0.23 (2H, m)、0.48~0.50 (2H, m)、1.02~1.08 (1H, m)、2.11 (3H, s)、2.66 (2H, d)、2.85 (2H, t)、3.69 (3H, s)、4.30 (2H, t)、4.40 (2H, s)、7.56~7.64 (3H, m)、7.72 (1H, s)。

続く実施例を、反応物として適切なアルコールを使用し、実施例50の方法に従い調製した。

【0174】

【表3】



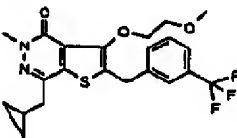
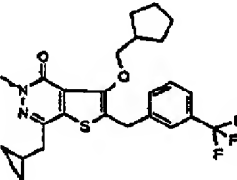
実施例	名称	MS (ES+ve, TOF) ((M+H) <sup>+</sup> )	<sup>1</sup> H NMR (DMSO d-6) δ
51 	7- シクロプロピル- メチル -3-(2- メトキシエトキシ)-5- メチル -2-[(3- トリフルオロメチル フェニル) メチル]- チエノ [2,3-d]- ピリダジン-4(5H)- オン.	測定値: 453.1442 理論値: 453.1459	0.21-0.23 (2H, m), 0.47-0.49 (2H, m), 1.01-1.05 (1H, m), 2.61 (2H, d), 3.30 (3H, s), 3.59-3.62 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.31-4.32 (2H, m), 4.36 (2H, s), 7.55-7.63 (3H, m), 7.71 (1H, s)
52 	3- シクロフェニル- メトキシ -7- シクロプロピルメチル- 5- メチル -2-[(3- トリフルオロメチル- フェニル) メチル]- チエノ [2,3-d]- ピリダジン -4(5H)- オン.	測定値: 477.1835 理論値: 477.1823	0.21-0.24 (2H, m), 0.47-0.50 (2H, m), 1.02-1.04 (1H, m), 1.33-1.35 (2H, m), 1.53-1.55 (4H, m), 1.73-1.77 (2H, m), 2.31-2.33 (1H, m), 2.61(2H, d), 3.68 (3H, s), 3.97 (2H, d), 4.34 (2H, s), 7.55-7.63 (3H, m), 7.69 (1H, s)

表3の続き

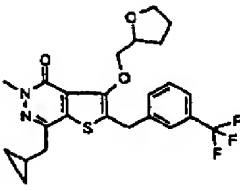
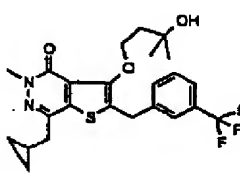
実施例	名称	MS (ES+ve, TOF) ((M+H) <sup>+</sup> )	<sup>1</sup> H NMR (DMSO d-6) δ
53 	7- シクロプロピルメチル -5-メチル-3- (2-((3-(トリフルオロメチル) フェニル)メチル)- チエノ[2,3-d]- ピリダジン-4(5H))- オン	測定値: 479.1701 理論値: 479.1616	0.22-0.26 (2H, m), 0.45-0.49 (2H, m), 1.01-1.03 (H, m), 1.60-1.70 (1H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 1.91-1.99 (1H, m), 2.60 (2H, d), 3.45 (3H, s), 3.60-3.70 (1H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 4.01-4.09 (1H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 4.18-4.26 (1H, m), 4.37 (2H, d), 7.55-7.65 (3H, m), 7.71 (1H, s)
54 	7- シクロプロピルメチル -3-(3-ヒドロキシ-3- メチルブトキシ)-5- メチル-2-[(3- トリフルオロメチル- フェニル)メチル] チエノ[2,3-d]- ピリダジン-4(5H))- オン	測定値: 481.1762 理論値: 481.1772	0.21-0.23 (2H, m), 0.47-0.49 (2H, m), 1.02-1.06 (1H, m), 1.06 (6H, s), 1.86 (2H, t), 2.62 (2H, d), 3.68 (3H, s), 4.20 (2H, t), 4.32 (1H, s), 4.33 (2H, s), 7.53-7.57 (3H, m), 7.68 (1H, s)

表3の続き

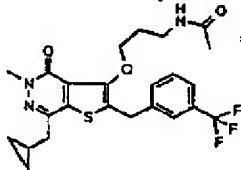
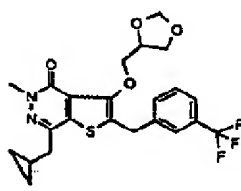
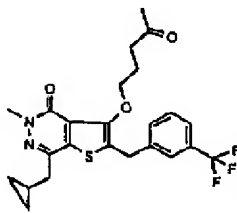
実施例	名称	MS (ES+ve, TOF) ((M+H) <sup>+</sup> )	<sup>1</sup> H NMR (DMSO d-6) δ
55	 <p>N-{3-[7- シクロプロピルメチル -5-メチル-4-オキソ-2- [(3-トリフルオロメチル- フェニル)メチル]- 4,5-ジヒドロチエ- [2,3-d]ピリダジン-3- イル]オキシプロピル]- アセトアミド}</p>	測定値: 494.1731 理論値: 494.1725	0.19-0.21 (2H, m), 0.46-0.48 (2H, m), 1.02-1.04 (1H, m), 1.80(3H, s), 1.85- 1.89 (2H, m), 2.63(2H, d), 3.23- 3.27 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.09 (2H, t), 4.34 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.57-7.63 (3H, m), 7.95 (1H, s)
56	 <p>7- シクロプロピルメチル -3-([1,3]ジオキソラン- 4-イルメトキシ)-5- メチル-2-[(3- トリフルオロメチル- フェニル)メチル]- チエ[2,3-d]- ピリダジン-4(5H)- オン</p>	測定値: 481.1416 理論値: 481.1409	0.19-0.21 (2H, m), 0.45-0.47 (2H, m), 1.04-1.08 (1H, m), 2.61 (2H, d), 3.67 (3H, d), 3.74-4.25 (2H, dm), 4.01 (2H, d), 4.36-4.42 (2H, d), 4.56 (1H, t), 4.79-4.99 (2H, dm), 7.57- 7.64 (3H, m), 7.71- 7.85 (1H, m)

表3の続き

実施例	名 称	MS (ES+ve, TOF) ((M+H) <sup>+</sup> )	<sup>1</sup> H NMR (DMSO d-6) δ
57 	7- シクロプロピルメチル -5-メチル-3-(4- オキソペンチル)オキシ-2- [(3-トリフルオロメチル- フェニル)メチル]- チエノ-[2,3-d]- ピリダジン-4(5H)- オン	測定値: 479.1631 理論値: 479.1616	0.23-0.27 (2H, m), 0.52-0.56 (2H, m), 1.07-1.11 (1H, m), 2.09-2.11 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.63 (2H, d), 2.76 (2H, t), 3.81 (3H, s), 4.17 (2H, t), 4.22 (2H, s), 7.42- 7.44 (2H, m), 7.51- 7.53 (2H, m)

(薬学的データ)

(ヒト混合リンパ球反応 (MLR) の阻害)

MLR試験を96-ウェル平底マイクロタイタープレート中で行なった。化合物をジメチルスルホキシド中の10mMストック溶液として調製した。この50倍希釈液をRPMI 1640培地の細胞培養液中で調製した。段階希釈液をこの溶液から調製した。10 $\mu$ lの50倍希釈されたストック、またはその希釈液をウェルに添加し、9.5 $\mu$ mで始まり、そして減少するアッセイの濃度を得た。各ウェルに、10%ヒト血清、2mMのL-グルタミンおよびペニシリン/ストレプトマイシンを補充した最終容量が0.2mlのRPMI 1640培地に2個の応答ドナーそれぞれからの細胞(1.5 $\times$ 10<sup>5</sup>個)を入れた。この細胞を、120時間5%の二酸化炭素で給湿させた大気中、37℃でインキュベートした。<sup>3</sup>H-チミジン(0~5 $\mu$ Ci)をインキュベートの最後の6時間にわたり添加した。次いで、細胞が取り込んだ放射能のレベルを測定した。これは、T細胞の増殖の尺度である。

【0175】

実施例 1 ～ 5 7 の表題化合物が、上記の試験において  $1 \times 10^{-6}$  M 未満の I A<sub>50</sub> 値を示すことが見出された。

## 【国際調査報告】

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE 98/02191

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC6: C07D 487/04, C07D 495/04, C07D 491/04, A61K 31/50, A61K 31/40, A61K 31/38, A61K 31/34, A61K 31/415 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC6: C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAPLUS, WPI		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9112251 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 22 August 1991 (22.08.91) --	1-16
X	Chem. Pharm. Bull., Volume 43, No 2, 1995, Masahisa Yamaguchi et al, "Novel Antiasthmatic Agents with Dual Activities of Thromboxane A2Synthetase Inhibition and Bronchodilation. V.1) Thienopyridazone Derivatives", page 236 - page 240, page 237, numbers 11a,b,12a,b --	1-16
X	FR 2478640 A1 (SANOFI), 25 Sept 1981 (25.09.81), the claims, formula I; page 19 --	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" other document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" documents member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
2 March 1999		17-03-1999
Name and mailing address of the ISA Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Gerd Strandell Telephone No. +46 8 782 25 00

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 98/02191

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0475527 A2 (STERLING DRUG INC.), 18 March 1992 (18.03.92), page 69, line 9; page 76, line 35 - line 48 --	1-10
A	EP 0534443 A1 (MITSUBISHI KASEI CORPORATION), 31 March 1993 (31.03.93), page 78, number XXI; page 84, line 39 --	1-10
A	FR 1453897 B1 (M. MAX FERNAND ROBBIA), 22 August 1966 (22.08.66), page 2; page 3; page 7, examples 16-18; page 8, no VII; page 9, examples 26-35 -- -----	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 98/02191

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15, 16  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 15, 16 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy. See PCT, Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

02/02/99

 International application No.  
 PCT/SE 98/02191

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	9112251	A1	22/08/91	AU	7238191 A	03/09/91
FR	2478640	A1	25/09/81	NONE		
EP	0475527	A2	18/03/92	AT	163413 T	15/03/98
				AU	639821 B	05/08/93
				AU	649919 B	02/06/94
				AU	3706993 A	29/07/93
				AU	8264191 A	12/03/92
				CA	2050962 A	11/03/92
				DE	69128949 D	00/00/00
				FI	914258 A	11/03/92
				HU	64313 A	28/12/93
				HU	211316 B	28/11/95
				HU	9500634 A	28/11/95
				IL	99452 A	05/12/96
				IL	113677 A	10/06/97
				JP	5339246 A	21/12/93
				NO	300268 B	05/05/97
				NO	952465 A	20/06/95
				NZ	239407 A	27/06/94
				NZ	248974 A	26/05/97
				NZ	264710 A	26/05/97
				NZ	280544 A	26/05/97
				PT	98918 A	31/07/92
				US	5380721 A	10/01/95
				US	5624922 A	29/04/97
EP	0534443	A1	31/03/93	AT	175200 T	15/01/99
				CA	2078699 A	27/03/93
				JP	2730421 B	25/03/98
				JP	6135938 A	17/05/94
				US	5324727 A	28/06/94
				US	5462941 A	31/10/95
FR	1453897	B1	22/08/66	NONE		

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 491/048		C 0 7 D 491/048	
495/04	1 0 5	495/04	1 0 5 Z
519/00	3 1 1	519/00	3 1 1
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW		
(72)発明者	クーパー, マーティン イギリス国 エルイー11 5アールエイチ レスターシャー, ラフボロー, ベイクウェル ロード, アストラ チャーン ウッド (番地なし)		
(72)発明者	ソーン, フィリップ イギリス国 エルイー11 5アールエイチ レスターシャー, ラフボロー, ベイクウェル ロード, アストラ チャーン ウッド (番地なし)		
(72)発明者	ベリー, マシュー イギリス国 エルイー11 5アールエイチ レスターシャー, ラフボロー, ベイクウェル ロード, アストラ チャーン ウッド (番地なし)		

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 CC08 EE03  
EE04 FF02 GG03 GG05 GG06  
GG08 HH01 HH04  
4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13  
FF05 GG01 GG02 GG03 HH04  
HH05 HH11 JJ01 JJ05 JJ06  
LL01  
4C072 MM02 UU01  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05  
CB22 CB29 MA01 MA02 MA03  
MA04 MA05 NA14 ZA02 ZA34  
ZA45 ZA59 ZA66 ZA68 ZA81  
ZA89 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13  
ZB15 ZC35 ZC55